VALENTIN FILIP

268

CE ȘTIM DESPRE ALERGIE

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

Dr. VALENTIN FILIP
medic primar
Centrul de alergologie și imunologie clinică

CE ȘTIM DESPRE ALERGIE

EDITURA MEDICALĂ
București – 1980

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Cu numai trei decenii în urmă alergia interesa prea puțini medici și era complet ignorată de către bolnavi. Astăzi lucrurile sînt la antipod: tot mai mulți medici, de toate specialitățile, se interesează de manifestările alergice, iar pentru bolnavi cuvîntul „alergie" a devenit un serios motiv de îngrijorare. Dacă bolile alergice există de foarte multă vreme, nu este mai puțin adevărat că modul de viață contemporan le-a pus în „valoare" și le-a înmulțit îngrijorător. Așa se face că astăzi întîlnim incomparabil mai mulți bolnavi alergici s-au cu manifestări alergice decît pe vremea celor care le-au descris prima dată. O recentă statistică a O.M.S.-ului arată că 10% din totalul populației globului e bolnavă sau potențial alergică. Aproximativ 10% din restul populației va face măcar o dată în viață o manifestare alergică sau de tip alergic.

Cercetările oamenilor de știință din întreaga lume au contribuit la clarificarea majorității mecanismelor de producere a manifestărilor alergice. Aceasta dă posibilitatea medicului care lucrează în domeniul alergologiei să înțeleagă mai bine manifestările bolii, să le explice și să ia măsuri capabile să prevină, să amelioreze și uneori chiar să reducă boala la tăcere.

De cele mai multe ori tratamentul corect al bolii alergice se bazează pe colaborarea strînsă dintre medic și pacient. Medicul care îngrijește bolnavul în timpul tratamentului prescris de specialistul alergolog, ca și bolnavul însuși, trebuie să înțeleagă rostul unor măsuri ce par exagerate la prima vedere și să le aplice întocmai. În mare parte reușita tratamentului depinde de înțelegerea și respectarea indicațiilor specialistului.

Am scris acest ABC despre alergologie pentru toți acei care vor să se informeze asupra fenomenului alergic, fără să am cîtuși de puțin pretenția că am reușit să răspund la toate întrebările. De aceea sînt recunoscător acelora care îmi vor comunica nelămuririle, obiecțiile și sugestiile lor în legătură cu conținutul cărții.

Autorul

CAPITOLUL I

în care se arată că omul este într-o continuă luptă cu mediul înconjurător şi într-o continuă încercare de a se adapta la modificările survenite în acest mediu.

Viaţa este o continuă luptă şi o permanentă reînnoire. Existenţa omului este ameninţată clipă de clipă de pericole nenumărate. În îndelungata şi zbuciumata lui istorie, omul a găsit mereu alte forme de luptă şi adaptare la mediu, care i-au permis să se acomodeze fizic şi mintal, conştient sau nu, cerinţelor impuse de acest mediu. Fiecare confruntare cu vitregia condiţiilor în care era obligat să trăiască îl face mai precaut şi mai inteligent, fiecare victorie îi măreşte conştiinţa de sine şi îl face să păşească mai... vertical! Lupta pentru existenţă şi selecţia naturală au împins omul pe culmile evoluţiei.

În acelaşi timp, însă, o luptă acerbă, tăcută — şi poate tocmai din această cauză magnifică — se dă înăuntrul organismului uman: milioane de duşmani nevăzuţi — ciuperci, microbi, otrăvuri îl atacă cu înverşunare; — prea mici pentru ca omul să-i poată percepe prin simţurile sale, prea mulţi şi prea periculoşi pentru ca organismul să nu le acorde importanţă. Cînd a început şi care e istoria acestei lupte tăcute? Începutul coincide probabil cu strigătul de viaţă al nou-născutului şi lupta continuă încă. Chiar dacă mijloacele de apărare ale omului împotriva duşmanilor nevăzuţi şi agresivi s-au perfecţionat mereu, unii indivizi n-au putut rezista şi au pierit. Au supravieţuit numai aceia care au reuşit să se adapteze. În această luptă neobosită fiecare om a devenit un unicat. Deşi cuvîntul OM îmbrăţişează o multitudine de indivizi care seamănă între ei, în realitate nici un om nu e absolut la fel cu celălalt.

Milioane de ani de experienţă s-au acumulat în tainiţe atît de mici, încît nici puterea iscoditoare a microscopului electronic nu reuşeşte să le pătrundă. Natura a învăţat să transmită cifrat, codificat, moştenirea pe care individul o lasă generaţiilor viitoare. Acestea o vor prelucra, o vor îmbogăţi şi, la rîndul lor, o vor transmite urmaşilor. Minunata cheie a mecanismului intim de apărare există în fiecare

Scanned with OKEN Scanner

celulă și se transmite fiecărei noi celule. Odată cu aceasta, însă fiecare organism și-a „construit" o „personalitate" biologică proprie lui și numai lui, așa încît fiecare individ reprezintă o unitate complet distinctă de ceilalți.

Mecanismele de apărare ale individului protejează organismul de infecțiile din mediu, dar în același timp apără cu strășnicie și individualitatea lui biologică.

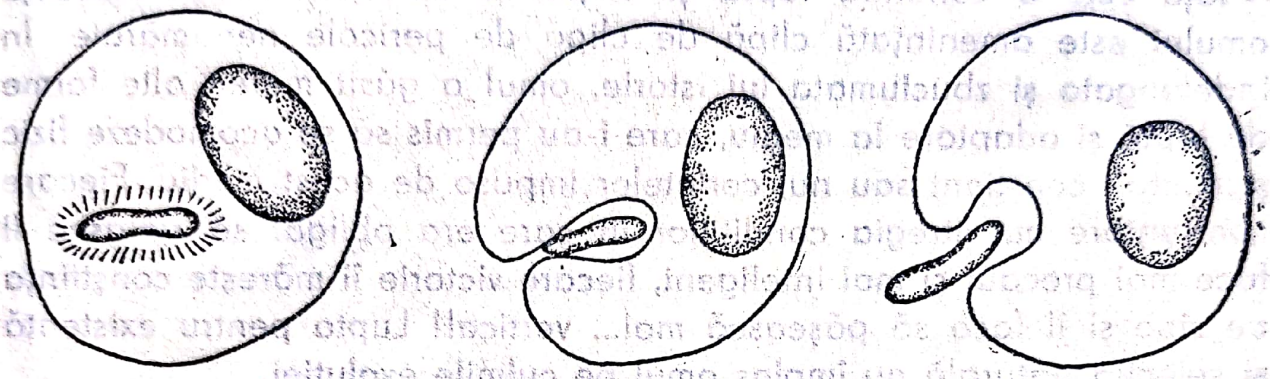


Fig. 1 — Reprezentarea schematică a fagocitozei.

Primul strigăt de viață, prima gură de aer introdusă în plămîn înseamnă de fapt, primele milioane de microbi care intră în mica ființă apărută pe lume. Ce s-ar întîmpla cu ea dacă n-ar fi pregătită pentru luptă?

Cum s-a realizat această apărare pentru prima dată, este foarte greu de spus. Ceea ce observăm astăzi, chiar și la ființele cele mai simple, este de fapt un mecanism evoluat de apărare. Ființele unicelulare se apără printr-un mecanism simplu împotriva altor ființe mai mici, care încearcă să le distrugă, sau împotriva diferitelor substanțe din mediu care ar putea să le pericliteze existența. „Agresorul" este înglobat, fagocitat, de celulă, înconjurat, izolat într-un compartiment în care sînt concentrate „sucuri", de fapt fermenți, capabili să descompună „dușmanul". Dacă organismul atacat consideră util acest lucru, „agresorul" va servi ca material nutritiv; dacă nu, va fi expulzat, după ce a fost făcut inofensiv (fig. 1).

Să remarcăm că aceste ființe unicelulare „recunosc" „dușmanul" și „știu" cum să lupte împotriva lui. La ele, ca și la toate organismele simple, funcția de apărare adeseori se confundă cu funcția de alimentare: mai multe funcții sînt efectuate deodată de părți specializate

Scanned with OKEN Scanner

zate în acest sens. Cu cît animalul este mai complicat, cu atît funcțiile sale devin mai specializate. La om s-au format adevărate sisteme de apărare, care colaborează, cînd este cazul, cu întreg organismul, cu toate celelalte organe și aparate pentru a salva viața.

Spuneam că din clipa în care se naște, copilul introduce în plămîni, odată cu prima inspirație, milioane de microbi din mediul înconjurător. Ajunși în plămîni, microbii sînt făcuți inofensivi, ca dovadă că individul trăiește fără să dea semne de îmbolnăvire. Aceasta înseamnă că micul om se naște înarmat cu mecanisme de protecție contra microorganismelor. Și într-adevăr, s-a putut dovedi, prin studii amănunțite, că organele care vor juca un rol în apărarea organismului, se dezvoltă încă din prima lună de viață intrauterină.

Capitolul II

În care se descriu organele cu rol în apărarea și păstrarea integrității organismului.

Vom împărți organele care joacă rol de apărare și păstrare a integrității organismului uman în trei categorii:

– măduva oaselor: fabrică sîngele;
– ganglionii: dau naștere în primul rînd limfocitelor;
– timusul: o glandă prezentă din copilărie pînă la pubertate, cînd involuează.

Prima care se va dezvolta este măduva oaselor; la început ea are aspectul unui grup de celule primitive, în stare să circule în tot organismul. Ele se dezvoltă din prima lună de viață intrauterină și se numesc celule B (*bone marrow* înseamnă în englezește „măduvă osoasă"). În drumul lor prin organism, ele rămîn o perioadă mai lungă de timp pe locul unde va apărea ceva mai tîrziu timusul. Este ca și cum aceste „celule-mamă" ale organismului dau primul imbold, prima lecție timusului să producă celule cu rol de apărare. Și chiar așa pare să fie.

Sub influența acestor celule, timusul „învață" să fabrice și el celule cu rol în apărare pe care le va trimite apoi în organism. Pe de altă parte, datorită timusului, celulele din măduva osoasă se divid mai ușor și capătă proprietatea de a genera celule tinere cu rol în apărare (imunologic competente). Dacă în această etapă embrionul ar fi atacat de microbi, el nu s-ar putea apăra, pentru că sistemul lui de apărare nu este încă dezvoltat (fig. 2).

Celulele fabricate de timus se numesc limfocite timice, celule T sau limfocite mici (pentru a le deosebi de limfocitele fabricate de ganglioni și care se numesc limfocite mari). Ele trec în circulația generală și ajung pe locul unde încep să se formeze ganglionii. În aceste locuri, limfocitele T fac aceeași muncă „de educație" pe care au făcut-o cu ele celulele B ale măduvei. Tot pe locul viitorilor ganglioni vin și celulele B, astfel că aceștia se dezvoltă atît sub influența timusului cît și a măduvei osoase.

Scanned with OKEN Scanner

Splina suferă aceeaşi influenţă „educaţională" din partea celulelor B şi celulelor T.

Pînă la formarea timusului, ganglionii şi măduva oaselor, organe atît de importante în apărarea şi menţinerea personalităţii biologice a individului, se vor dezvolta în strînsă legătură şi se vor influenţa reciproc. Le vom descrie pe scurt în cele ce urmează.

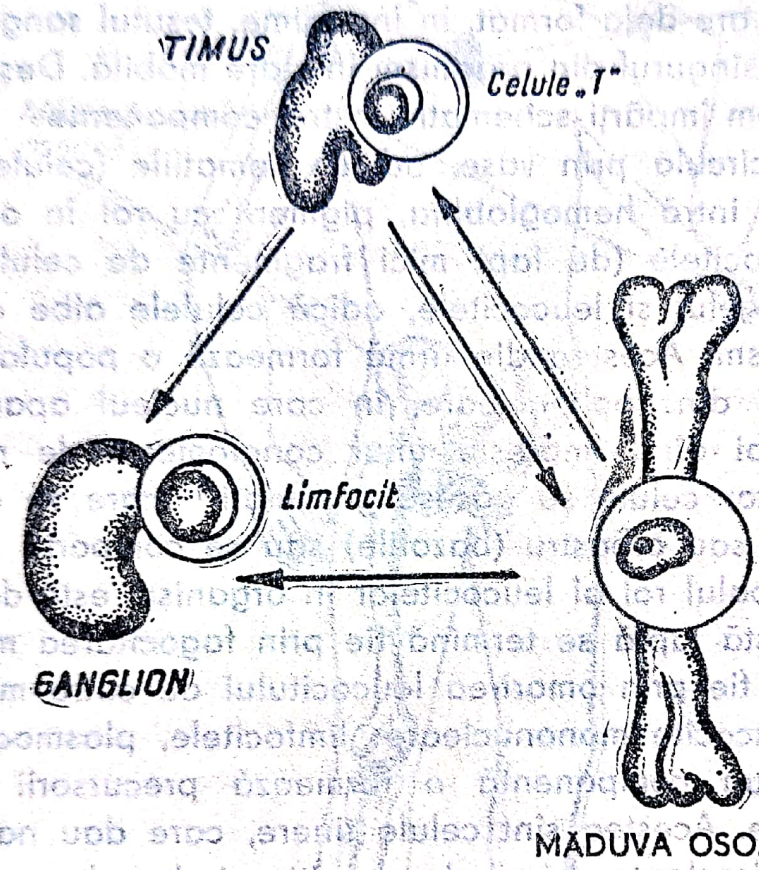


Fig. 2 — Organele cu rol de apărare a organismului şi interrelaţiile lor.

Măduva hematoformatoare ia naştere ca nişte insule de celule în primele săptămîni de viaţă intrauterină. În acest stadiu de evoluţie, oul din care se formează embrionul este compus din trei straturi:

— unul exterior, numit ectoderm, din care va lua naştere pielea, sistemul nervos etc.;

— endodermul, stratul din interior, din care se vor dezvolta organele interne (ficatul, intestinele etc.);

— mezodermul, stratul din mijloc, din care se vor dezvolta ţesutul de susţinere a tuturor organelor (ţesutul conjunctiv). Din mezoderm iau

Scanned with OKEN Scanner

naştere primele celule ce vor forma sîngele şi vasele sanguine; tot de aici porneşte celula B să stimuleze timusul (fig. 3).

Vasele sanguine şi funcţia de formare a sîngelui sînt aproape complet dezvoltate la embrionul în vîrstă de 4–5 luni. După această vîrstă, măduva osoasă va da naştere la celule sanguine diferite, cu funcţii diferite. Una dintre aceste funcţii este aceea de apărare a organismului.

La naştere copilul are deja format, în întregime, ţesutul sanguin; acest ţesut este de fapt singurul din organism în stare mobilă. Deşi deosebit de complicat, îl vom împărţi schematic în trei componente:

1. Celulele care circulă prin vase, adică: hematiile (celule roşii, în compoziţia cărora intră hemoglobina, pigment cu rol în oxigenarea ţesuturilor), trombocitele (de fapt mici fragmente de celule) cu rol în coagularea sîngelui şi leucocitele, adică celulele albe cu rol de apărare în organism. Acestea din urmă formează o populaţie foarte diferită constituită din: polinucleare, în care nucleul apare format din mai mulţi lobi dînd impresia unui conglomerat de nuclei. În protoplasma acestor celule se găsesc granulaţii[1] care se colorează în roşu (acidofile) sau albastru (bazofile) sau se comportă indiferent (neutrofile). Principalul rol al leucocitelor în organism este de a lupta cu microbii. Această luptă se termină fie prin fagocitarea microbului de către leucocit, fie prin omorîrea leucocitului de către microbi. În sfîrşit mai sînt leucocite mononucleare: limfocitele, plasmocitele etc.

2. Cea de a doua componentă o formează precursorii celulelor sanguine periferice. Acestea sînt celule tinere, care dau naştere celulelor sanguine circulante. Locul de apariţie şi dezvoltare a celulelor precursoare este diferit. El poate fi măduva osoasă (dă naştere eritrocitelor sau hematiilor, trombocitelor), ganglionii limfatici (dau naştere limfocitelor ce se găsesc în sînge); în sfîrşit aşa-numitele celule reticulare, care sînt răspîndite în tot organismul, în toate organele corpului, formînd un adevărat ţesut denumit ţesut reticulohistiocitar. Din acest ţesut vor lua naştere monocitele, plasmocitele, celulele reticulare. Deci celulele care circulă prin vasele sanguine şi formează sîngele, provin de fapt din trei locuri diferite: măduva osoasă, ganglionii limfatici şi ţesutul reticulohistiocitar.

[1] Din cauza granulaţiilor aceste celule se mai numesc şi „granulocite".

Scanned with OKEN Scanner

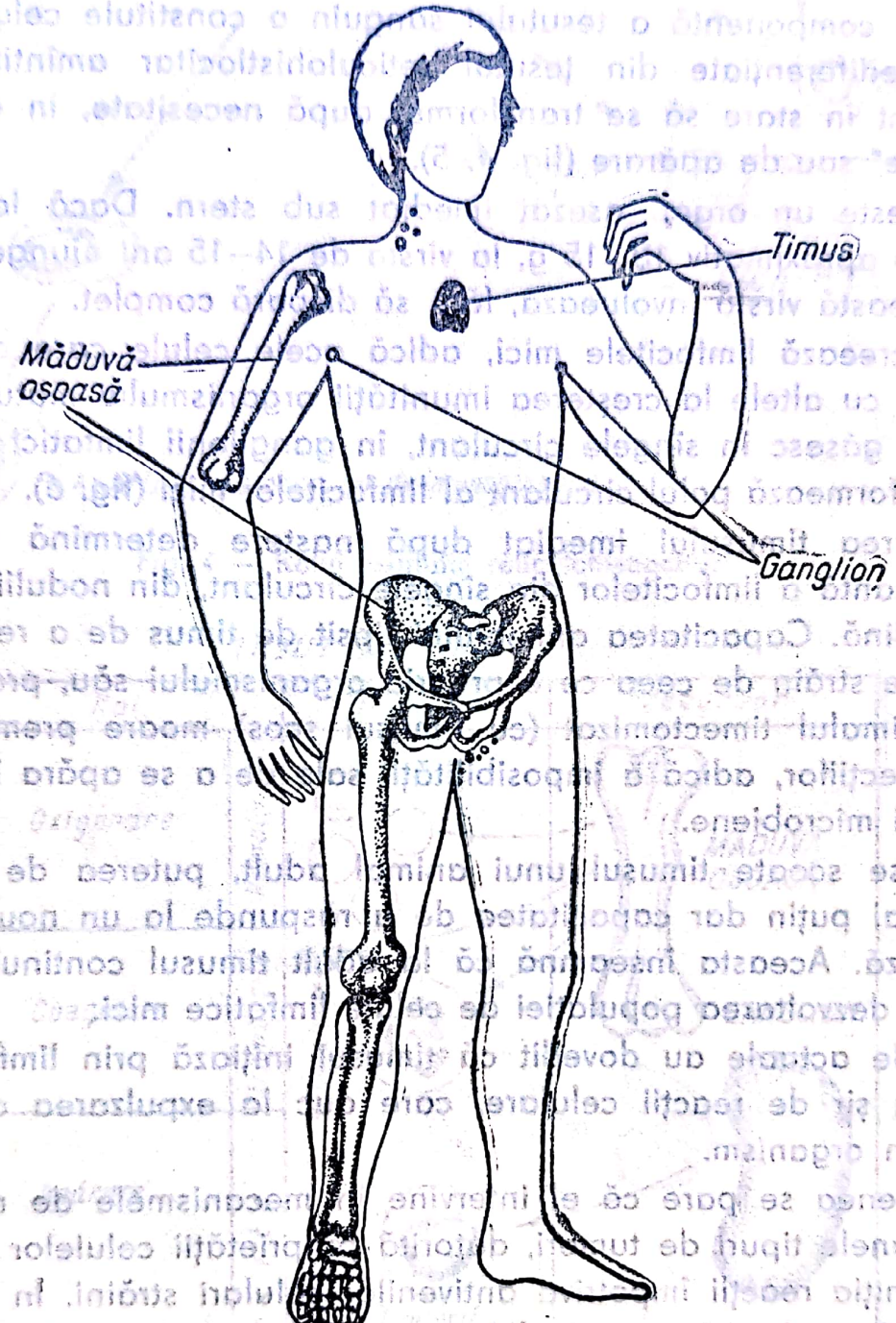


Fig. 8 — Locul organelor cu rol de apărare în organismul copilului.

Scanned with OKEN Scanner

Ganglionii limfatici și țesutul reticulohistiocitar vor forma celule cu rol în apărarea organismului împotriva diferitelor agresiuni din afară.

3. Ultima componentă a țesutului sanguin o constituie celulele reticulare nediferențiate din țesutul reticulohistiocitar amintit. Aceste celule sînt în stare să se transforme, după necesitate, în celule de „reparație" sau de apărare (fig. 4, 5).

Timusul este un organ așezat imediat sub stern. Dacă la naștere cîntărește aproximativ 10—15 g, la vîrsta de 14—15 ani ajunge la 35 g. După această vîrstă involuează, fără să dispară complet.

Timusul creează limfocitele mici, adică acele celule care contribuie împreună cu altele la creșterea imunității organismului matur. Aceste celule se găsesc în sîngele circulant, în ganglionii limfatici și totalitatea lor formează polul circulant al limfocitelor mici (fig. 6).

Îndepărtarea timusului imediat după naștere determină scăderea impresionantă a limfocitelor din sîngele circulant, din nodulii limfatici și din splină. Capacitatea animalului lipsit de timus de a recunoaște ceea ce e străin de ceea ce e propriu organismului său, practic dispare. Animalul timectomizat (cu timusul scos) moare prematur din cauza infecțiilor, adică a imposibilității sale de a se apăra împotriva agresiunii microbiene.

Dacă i se scoate timusul unui animal adult, puterea de apărare suferă mai puțin dar capacitatea de a răspunde la un nou antigen diminuează. Aceasta înseamnă că la adult timusul continuă să influențeze dezvoltarea populației de celule limfatice mici.

Cercetările actuale au dovedit că timusul inițiază prin limfocitele T un întreg șir de reacții celulare, care duc la expulzarea organelor grefate în organism.

De asemenea se pare că el intervine în mecanismele de rezistențe față de unele tipuri de tumori, datorită proprietății celulelor limfocite T de a iniția reacții împotriva antivenilor celulari străini. În sfîrșit se pare că timusul ar juca un rol în așa-numitele boli autoimune. Vom reveni asupra acestor probleme de imunologie în capitolele următoare.

Timusul este primul organ limfoid care se dezvoltă la făt; celulele limfocite mici se găsesc pe locul viitorului timus încă de la vîrsta de aproximativ 8 săptămîni. Pe la 12 săptămîni, limfocitele timice mici

Scanned with OKEN Scanner

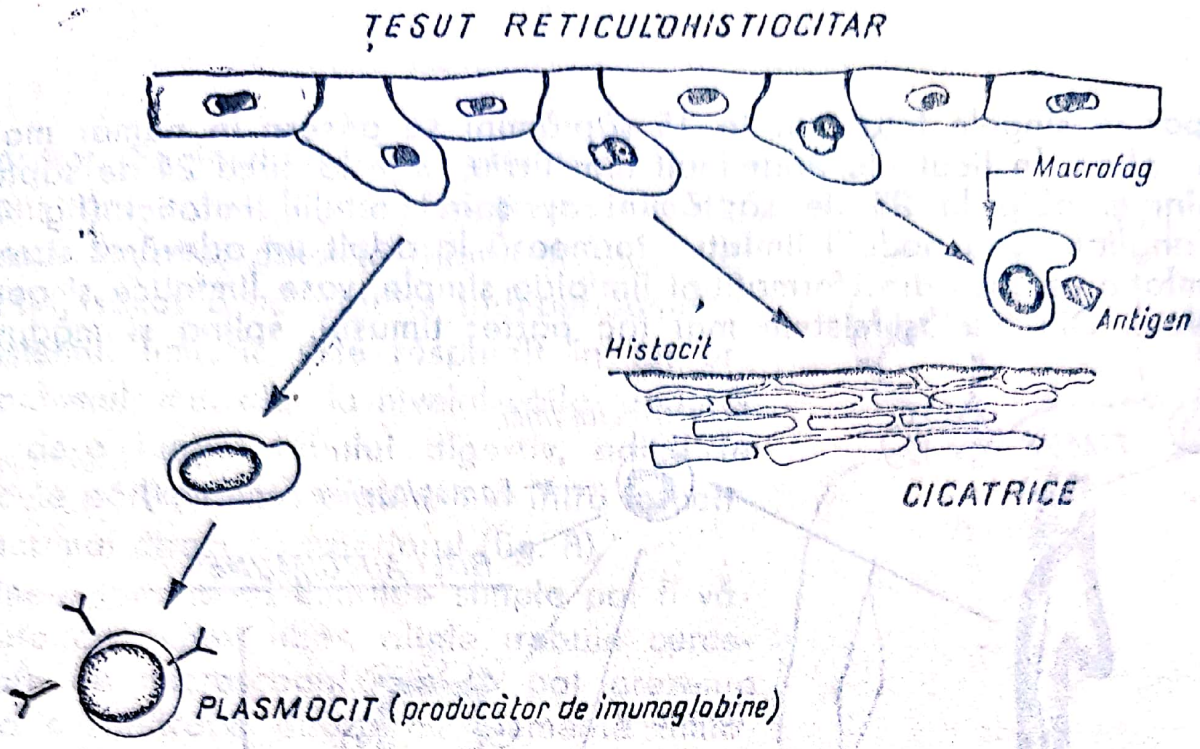


Fig. 4 — Rolul țesutului reticulohistiocitar.

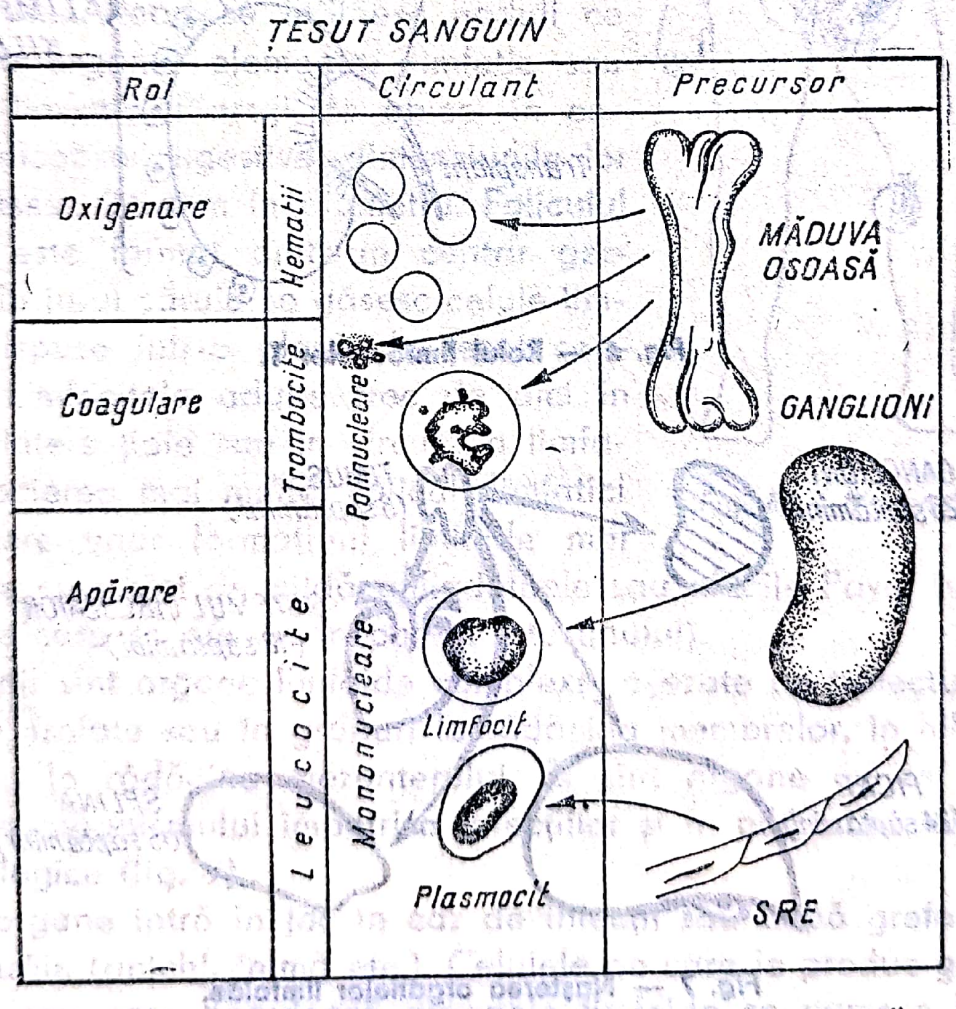


Fig. 5 — Țesutul sanguin (loc de formare, compoziție, rol).

Scanned with OKEN Scanner

apar în sîngele fetal, iar la 15 săptămîni se găsesc în număr mare în splină. În ficat ele apar mult mai tîrziu, cam la circa 24 de săptămîni și abia la 25 de săptămîni apar în nodulii limfatici (fig. 7). *Ganglionii* sau nodulii limfatici formează la adult un adevărat sistem limfatic compus din: formațiuni limfoide simple, vase limfatice și ganglioni. Din același sistem mai fac parte: timusul, splina și măduva

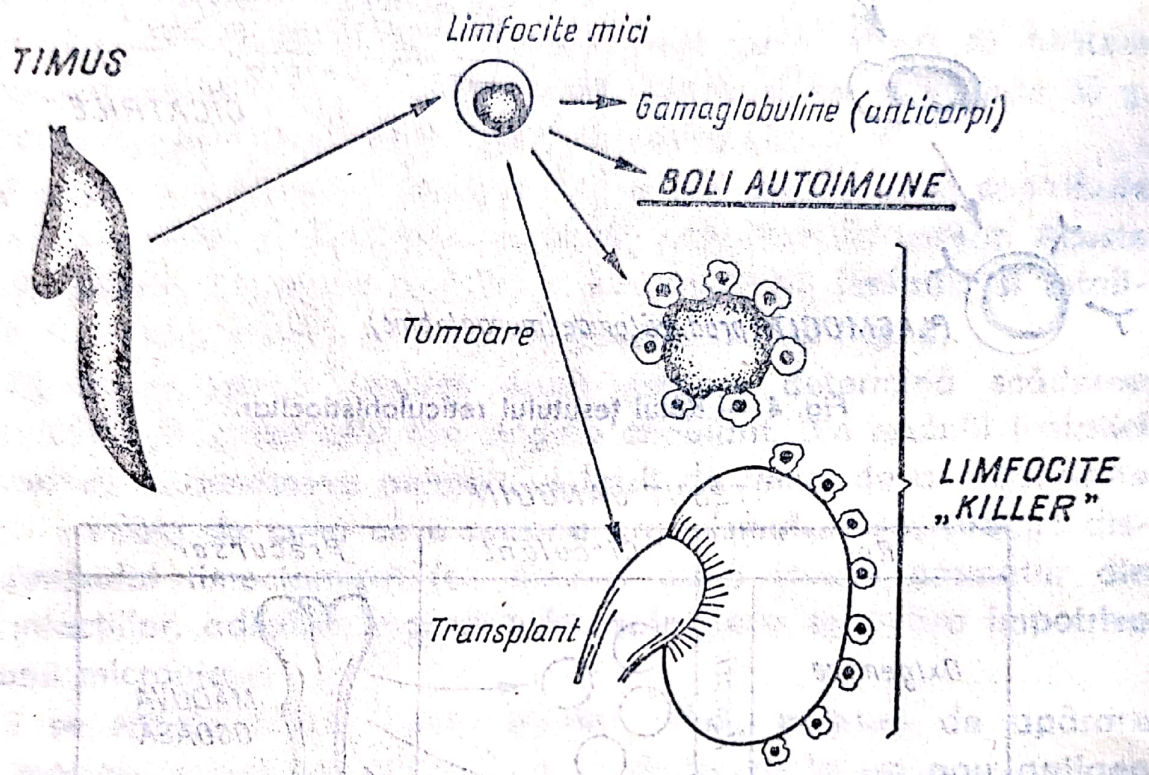


Fig. 6 — Rolul limfocitelor T.

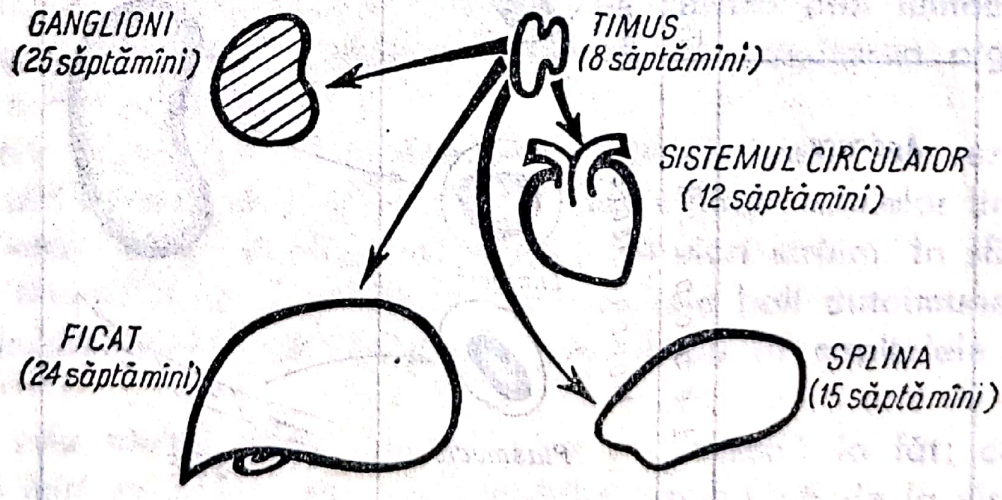


Fig. 7 — Naşterea organelor limfoide.

Scanned with OKEN Scanner

vaselor. Se înțelege că aceste trei formațiuni sînt strîns legate funcțional cu sistemul limfatic; datorită unor particularități pot fi socotite ca organe independente.

Sistemul limfatic este răspîndit în tot organismul, mai ales la nivelul căilor aeriene și de-a lungul tubului digestiv, adică în acele părți în care organismul intră în contact mai direct cu exteriorul (fig. 8).

Unele formațiuni limfoide simple pot fi văzute cu ochiul liber, altele trebuie cercetate cu microscopul. Ele se pot prezenta ca o infiltrație difuză cu elemente limforeticulare ori ca o aglomerare de celule izolate de restul teritoriilor, formînd puncte limfoide. Alteori se întîlnesc noduli ce reprezintă organul elementar limfatic sau foliculul limfatic. Plasați de obicei în corionul mucoasei digestive, dimensiunile lor nu depășesc 0,5 mm în diametru. Foliculul limfatic este format dintr-un centru germinativ în jurul căruia se găsesc celule limfatice dispuse într-o plasă de țesut conjunctiv. Limfocitele adulte trec de aici în spațiile interstițiale sau în circulația limfatică. Asocierea mai multor foliculi limfatici dă naștere unor formațiuni limfoide mai complexe cum sînt de pildă amigdalitele sau plăcile Payer (un fel de amigdale care se găsesc în pereții intestinului).

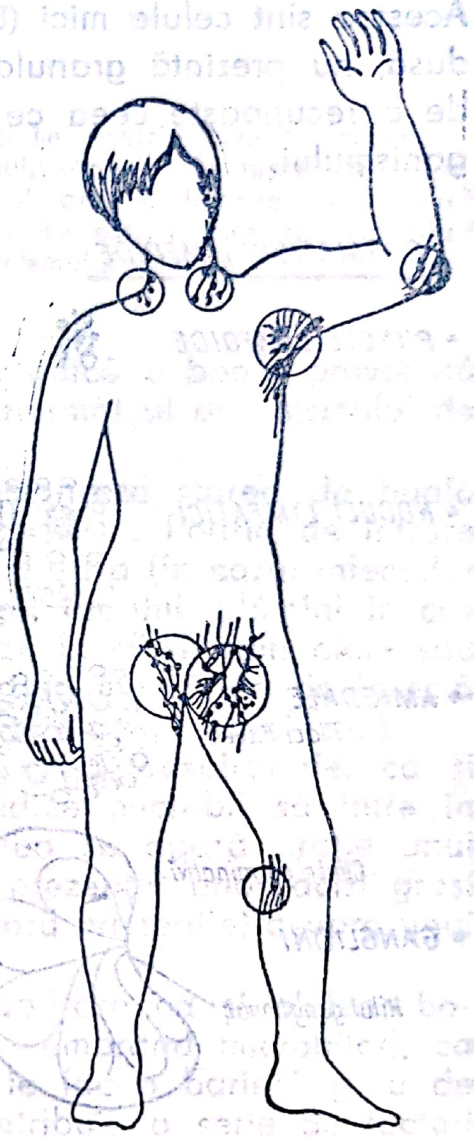


Fig. 8 — Sistemul limfatic.

Ganglionii sînt organe limfoide complexe, așezate pe traiectul vaselor limfatice, izolate sau în grupuri la rădăcina membrelor, în hilul viscerelor sau la rădăcina mezenterului. Ei sînt organe cu rol activ în apărarea organismului împotriva infecțiilor și în păstrarea intregrității sale biologice (fig. 9).

Aceste organe intră în joc în caz de infecții sau după grefarea unui organ străin (rinichi, inimă etc.). Celulele pe care le produc ganglionii limfatici sau care populează organele limfoide se numesc limfocite.

Acestea sînt celule mici (8–12 μ) cu nucleu mare și citoplasmă, redusă, nu prezintă granulații ca polinuclearele. Rolul lor este acela de a recunoaște ceea ce este străin de aceea ce este propriu organismului.

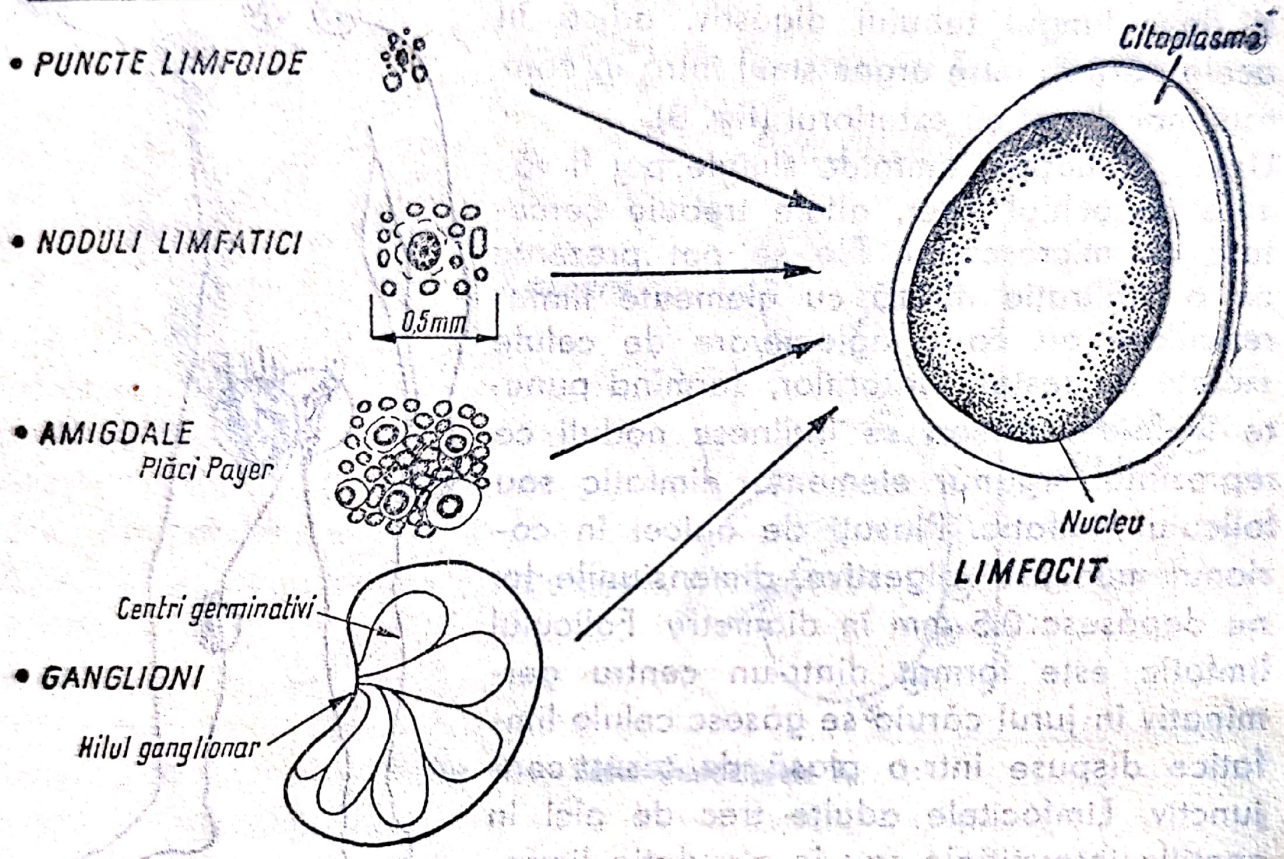


Fig. 9 — **Formațiunile limfoide.**

Limfocitul trăiește 3–6 luni de zile, uneori chiar cîțiva ani.

Apărarea organismului este un proces deosebit de complicat, în care se succed îmbinîndu-se perfect lanțuri întregi de mecanisme care funcționează impecabil. O defecțiune ivită pe parcursul acestui extrem de precis mecanism duce la apariția unor boli dintre cele mai grave. Menționăm numai cîteva: cancerul, bolile autoimune, colagenozele, alergia etc.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul III

în care se descrie cum se apără organismul, etapele de luptă cu „agresorul" și armele folosite. Se explică totodată ce este rezistența nespecifică a organismului.

Vom lua ca exemplu o boală infecțioasă, adică o boală provocată de pătrunderea și perturbarea echilibrului normal al organismului de către un anume microb.

Prima condiție pentru ca microbul să declanșeze starea de boală este aceea de a putea să pătrundă în organism. Poarta de intrare a microbului în organism poate fi: calea digestivă (în cazul infecțiilor alimentare), calea aerului (prin nas, faringe, bronhii, plămîni în caz de rinite, faringite, bronșite, pneumonii), sau în sfîrșit prin piele sau mucoase (în cazul cînd microbul pătrunde prin mușcătură de insectă sau printr-o zgîrietură a pielii sau o iritare a conjunctivei etc.).

În mod normal, pielea sau mucoasa digestivă, respiratorie, ca și celelalte mucoase, sînt în stare să împiedice microbii să intre în interiorul organismului. Așa de pildă, pielea se apără grație unui anumit grad de uscăciune, pH-ului acid, prezenței unor acizi grași sau a unor enzime cu efect bactericid (omoară bacteriile) asupra unui mare număr de germeni.

Mucoasele posedă aceleași mijloace de apărare ca și pielea; bogăția lor în enzime lizogene (care topesc membrana microbilor), ca și prezența unor mucoproteine inhibitorii, le fac o barieră greu de trecut pentru microbi. La aceasta mai contribuie o serie de factori mecanici ca: descuamarea continuă a straturilor superficiale cutanate și mucoase, mișcările cililor în epiteliile căilor respiratorii superioare, tranzitul intestinal sau scurgerea continuă a unor secreții (urina, bila etc.).

Așadar pielea și mucoasele, învelișuri perfecte ale mediului intern al organismului, constituie prima barieră de care se lovesc microbii și virusurile și totodată, un sistem de apărare îndreptat nespecific împotriva unui microb sau a unei categorii anume de germeni. Și întrucît orice individ se naște cu o astfel de barieră protectoare naturală, această apărare se numește naturală și nespecifică.

Dacă totuși microbii sau virusurile au reușit să treacă bariera naturală de apărare nespecifică, modul lor de a pătrunde în interiorul organismului este diferit. Virusurile pătrund în interiorul celulelor, unde găsesc un foarte prielnic mediu de înmulțire. De acolo se răspîndesc din aproape în aproape, de la țesut la țesut și numai

Scanned with OKEN Scanner

rareori sînt împrăștiați în organism prin torentul circulator sanguin sau limfatic. Microbii, din contră, pătrund prin spațiile dintre celule și sînt antrenați de torentul circulator prin intermediul căruia se răspîndesc în organism. Mai rar ei intră în celulă sau sînt înglobați de celule și fagocitați (fig. 10).
Cînd virusul deschide calea infecției microbiene sau cînd cele două infecții se asociază, gravitatea bolii este mai mare (fig. 11).
Pătrunderea unui anumit germen în organism se realizează cel mai adesea datorită unor condiții așa-zis ajutătoare (scăderea anumitor secreții — biliare, gastrice, pancreatice — sau tulburări de tranzit, zdrobiri de țesuturi etc.).
Microbii ajunși în organism nu produc întotdeauna starea de boală; organismul îi tolerează, bineînțeles în anumite limite. Cînd aceste limite sînt depășite, se produce un dezechilibru și apare boala. De aceea s-a spus pe drept cuvînt că „boala o face organismul"; agentul cauzal este necesar dar nu suficient pentru apariția bolii.
Odată pătrunși în organism, microbii (sau anumite particule care în cantitate mare ar putea deveni periculoase pentru organism) sînt fixați și apoi încorporați. O anumită categorie dintre celulele organismului are proprietatea de a încorpora microorganismele sau corpusculii străini de organism pătrunși în țesuturi, sînge sau limfă; acest proces se numește fagocitoză. Celulele cu proprietăți fagocitare sînt leucocitele polinucleare și monocitele circulante sau celulele fixe din țesuturi ca celulele sistemului reticulohistiocitar, macrofagele, celule Kupffer, histiocitele.
În arsenalul armelor de apărare a organismului un rol deosebit de important îl joacă o populație celulară cunoscută în medicină încă din anul 1924 sub numele de sistem reticuloendotelial (S.R.E.) sau sistem reticulohistiocitar (S.R.H.). Ulterior și mai ales studiile de microscopie electronică făcute în ultimii zece ani au arătat că acest sistem celular constituie cheia de boltă a puterii de rezistență a organismului la diverse agresiuni care l-ar putea îmbolnăvi.
S.R.E. este răspîndit în toate țesuturile organismului alături de țesutul conjunctiv (țesutul de susținere); în mucoasa digestivă, epiploon, pleură, ganglioni, acest țesut este mai bogat reprezentat și formează adevărat insule. În sfîrșit în ficat, splină sau măduvă osoasă, S.R.E. mărginește capilarele sanguine și astfel vine în contact direct cu sîngele circulant.
Această dispersie ubicuitară este una dintre caracteristicile importante ale S.R.E.
O altă caracteristică a acestui țesut este mobilitatea, adică posibilitatea celulelor sale componente de a se desprinde de la locul lor fix și de a deveni mobile, circulînd fie în sînge, fie în limfă.

Scanned with OKEN Scanner

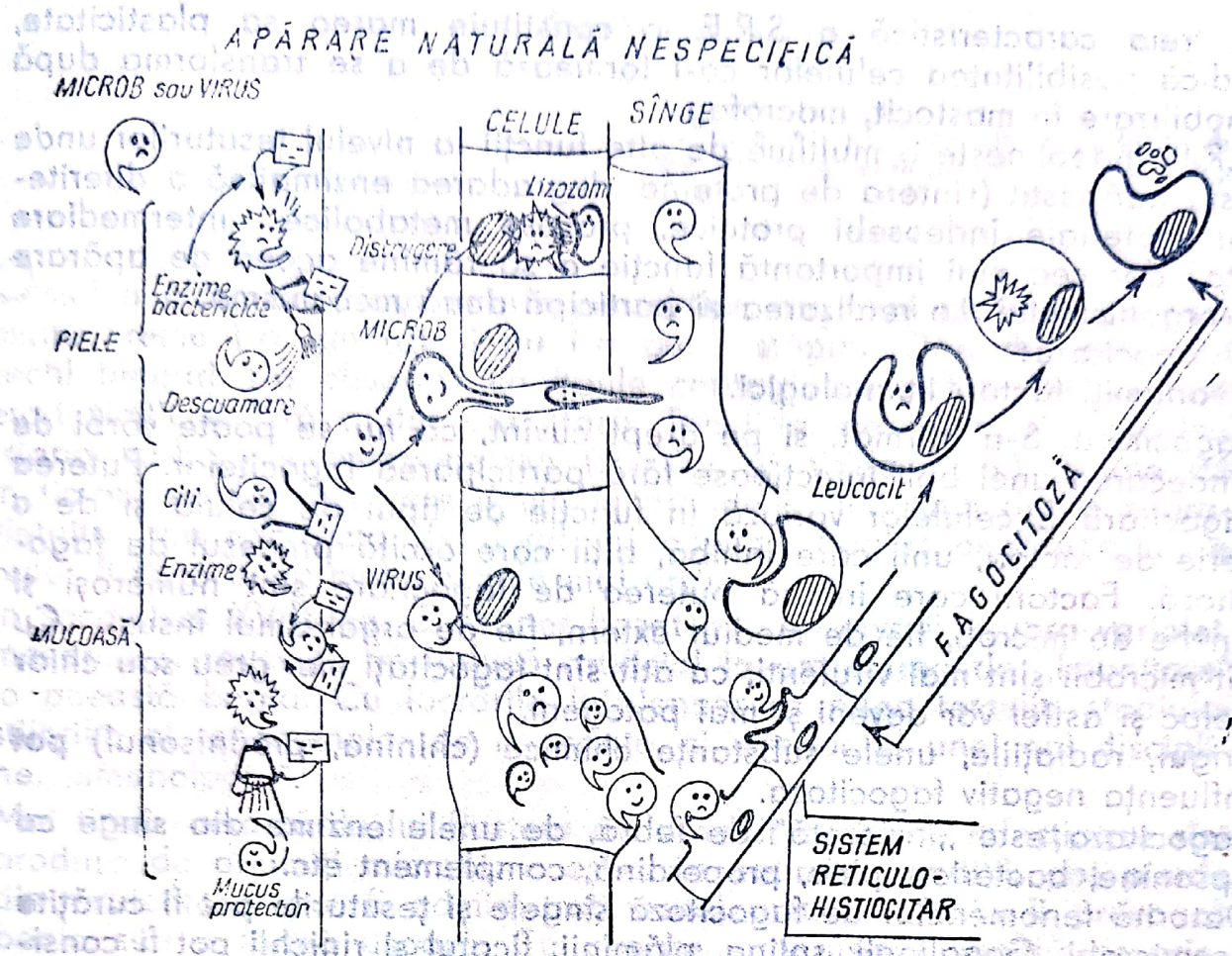


Fig. 10 — Apărarea naturală nespecifică.

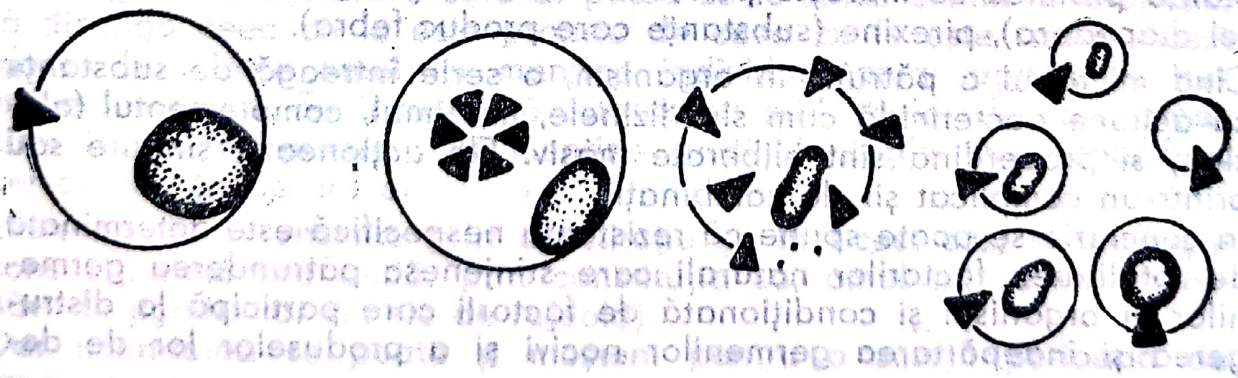


Fig. 11 — Virusul și celulele infectate.

Scanned with OKEN Scanner

A treia caracteristică a S.R.E. o constituie marea sa plasticitate, adică posibilitatea celulelor ce-l formează de a se transforma după mobilizare în mastocit, macrofag.
S.R.E. îndeplinește o mulțime de alte funcții la nivelul țesuturilor unde este adăpostit (sinteza de proteine, degradarea enzimatică a diferitelor materiale îndeosebi proteice, procese metabolice intermediare etc.) dar cea mai importantă funcție a sa rămîne aceea de apărare a organismului. La realizarea ei participă două mecanisme:
– fagocitoza;
– anumiți factori imunologici.

Fagocitoza. S-a afirmat, și pe drept cuvînt, că nu se poate vorbi de vindecarea unei boli infecțioase fără participarea fagocitelor. Puterea fagocitară a celulelor variază în funcție de tipul de celulă și de o serie de factori, unii care inhibă, alții care excită procesul de fagocitoză. Factorii care inhibă puterea de fagocitare sînt numeroși și țin fie de microb, fie de mediul extern, fie de organismul însuși. Cu cît microbii sînt mai virulenți, cu atît sînt fagocitați mai greu sau chiar deloc și astfel vor deveni și mai patogeni.
Frigul, radiațiile, unele substanțe chimice (chinina, prednisonul) pot influența negativ fagocitoza.
Fagocitoza este „înviorată" de febră, de unele enzime din sînge ca opsonine, bacteriotropine, properdină, complement etc.
Datorită fenomenelor de fagocitoză sîngele și țesuturile pot fi curățite de microbi. Ganglionii, splina, plămînii, ficatul și rinichii pot fi considerate puncte de filtrare microbiene. Punctele de epurare, de eliminare din organism a microbilor (uneori vii) sau a produșilor toxici rezultați din lupta organism-microbi sînt ficatul și rinichii.
În afară de fagocitoză, care fără îndoială, rămîne cel mai important mecanism în complicatul angrenaj al rezistenței nespecifice, mai intervin o serie de alți factori, și anume pH-ul mediului intern, anumite peptide cu acțiune bactericidă, anumite substanțe care iau naștere în condițiile inflamațiilor locale cum ar fi leucotoxina (substanță proteică ce mărește permeabilitatea capilarelor favorizînd astfel diapedeza), pirexine (substanțe care produc febra).
Cînd microbul a pătruns în organism, o serie întreagă de substanțe cu acțiune bactericidă cum sînt lizinele, lizozimul, complementul (alexina) și properdina sînt eliberate masiv. Ele acționează singure sau printr-un complicat șir de combinații.
În concluzie se poate spune că rezistența nespecifică este determinată de totalitatea factorilor naturali care stînjenesc pătrunderea germenilor în organism și condiționată de factorii care participă la distrugerea și îndepărtarea germenilor nocivi și a produselor lor de degradare.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV

în care se vorbește de imunitate, de ce depinde aceasta și de cîte feluri poate fi.

Omul a plătit un tribut enorm microbilor, dușmani nevăzuți pe care multă vreme i-a ignorat și nu i-a putut stăpîni. Dar, din cele mai vechi timpuri s-a observat că bolile contagioase pot fi învinse fără efort simțit și fără ajutor din afară. Tucidide, de exemplu, descriind istoria războiului peloponezian (secolul al V-lea î.e.n.), spune că în timpul epidemiilor care decimau armatele, nici unul dintre supraviețuitori nu contracta de două ori aceeași boală; explicația nu a putut fi dată decît multe secole mai tîrziu.

În secolul al XVIII-lea, E. Jenner bazat pe observații asupra variolei, încearcă și reușește să inducă artificial la om starea de „imunitate" la această boală. Cu lucrările lui Jenner se pune temelia studiului științific al fenomenelor de imunitate, și ulterior al unei noi discipline, „imunologia".

Mai tîrziu, cercetările lui Pasteur au dovedit că bolile infecțioase sînt produse de anumiți microbi; aceștia, în anumite condiții, pot pierde din virulență și pot fi administrați astfel omului, căruia îi provoacă boala sub o formă ușoară. Ca urmare, organismul capătă proprietatea de a nu se mai îmbolnăvi a doua oară de aceeași boală.

Cercetările ulterioare, făcute de echipe de biologi, medici, chimiști în diverse părți ale lumii, au demonstrat că imunitatea nu este doar un proces activ de apărare a organismului împotriva microbilor, ci — așa cum o numește MacFarlane Burnett, laureat al premiului Nobel —, un proces de „păstrare a integrității individului".

Datorită acestui proces activ și continuu, organismele își păstrează în decursul vieții personalitatea. Ele reușesc să răspundă prompt oricărei agresiuni din afară care ar putea să le strice echilibrul biologic, să distingă ceea ce le este propriu de ceea ce le este străin. Acest proces prin care omul își menține individualitatea proprie se numește imunitate. Ea însumează totalitatea mijloacelor de care organismul face uz pentru a-și menține particularitățile strict specifice, personalitatea de unicat.

Imunitatea se transmite prin constituție și, în acest caz, se numește constituțională (de pildă, prin constituția sa, omul nu se va îmbolnăvi de jigodie iar cîinele de rujeolă).

Dar imunitatea se poate și moșteni pentru o scurtă perioadă de vreme (mai exact, se poate transmite prin placentă de la mamă la

Scanned with OKEN Scanner

copil o anumită rezistență, care însă nu durează decît cîteva luni după naștere, interval suficient pentru ca organismul copilului să-și formeze activ imunitatea proprie). În acest caz, imunitatea se numește moștenită.

Mai există o posibilitate de dobîndire a imunității în cursul vieții, și anume în mod pasiv, prin transfer de anticorpi de la un organism imunizat la unul neimunizat; de exemplu, prin laptele de mamă sugarul primește anticorpi specifici sau prin seroterapie antitetanică se transmit anticorpi individului care trebuie pus la adăpost de microbul tetanosului. În acest al treilea caz, vorbim despre imunitate pasivă.

Imunitatea activă este cea care se instalează în urma unei boli microbiene prin care a trecut organismul sau datorită contactelor repetate pe care le-a avut cu microbul în cauză fără să ajungă, de fapt, să facă boala — să se îmbolnăvească.

Pentru a explica cum se instalează imunitatea activă trebuie să apelăm la anumite procedee schematice care simplifică mult procesul, deoltfel foarte complicat, al instalării imunității de acest gen.

CAPITOLUL V

unde se încearcă să se descrie cît mai simplu ce sînt *antigenul* şi rolele sale apropiate: *haptena*, *antigenii* Forssman şi *alergenul*.

După îndelungi şi migăloase cercetări de laborator s-a ajuns la concluzia că imunitatea sau rezistenţa specifică se datoreşte aşa-zişilor anticorpi specifici. Aceştia apar în organism sub acţiunea unui antigen, adică a unei substanţe capabile să incite organismul pentru a produce anticorpi strict specifici împotriva ei. Anticorpii astfel produşi sînt capabili să se cupleze perfect cu antigenul care a determinat formarea lor.

Antigenul nu trebuie neapărat înţeles ca o substanţă toxică; există substanţe toxice nocive care nu sînt antigene, după cum multe antigene nu sînt toxice.

Ce substanţe au proprietatea de a deveni antigene?

Pentru a răspunde la această întrebare, cercetătorii au făcut nenumărate experienţe. S-a ajuns la concluzia că antigenele sînt substanţe chimice foarte diferite, de regulă *macromolecule* cu greutate moleculară în jur de 10 000, de natură mai ales proteică; mai rar, în anumite condiţii, lipidele şi glucidele pot deveni de asemenea antigene (fig. 12).

O altă condiţie ca aceste substanţe, în special proteine, să devină antigene, este ca ele să fie *străine de organismul în care vor fi introduse*, deci heterogene. (De exemplu, serul de iepure poate fi antigenic pentru cobai, dar serul de cobai, ţesutul hepatic de cobai etc. nu sînt antigenice pentru cobai.) În aceste situaţii, organismul va recunoaşte ceea ce îi aparţine de ceea ce îi este străin şi nu va produce anticorpi decît împotriva substanţelor străine lui.

O a treia proprietate pe care o au antigenele este aceea că la suprafaţa moleculei lor trebuie să existe şi să se repete grupări chimice de acelaşi fel, cu caracter acid, numite „*grupări determinante*". Cum nu toate macromoleculele posedă aceste grupări, rezultă că nu toate vor fi antigenice (de pildă gelatina). Grupările determinante imprimă substanţei respective caracterul de specificitate. Aceasta înseamnă că în contact cu organismul, substanţa va incita la formarea de anticorpi specifici ei şi că întotdeauna va fi recunoscută de aceşti anticorpi. Spus cu alte cuvinte, din acest moment, ori de cîte ori această substanţă va veni în contact cu organismul, va găsi

Scanned with OKEN Scanner

în interiorul lui anticorpi strict specifici ei, de care va fi blocată. În sfîrșit, grupările „determinante" constituie în același timp locurile prin care antigenul se unește cu anticorpul respectiv (fig. 13).

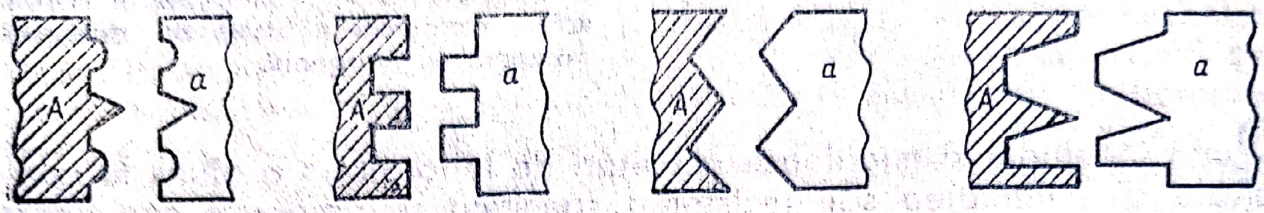


Fig. 12 — Reprezentarea schematică a antigenului și a anticorpului strict specific lui.

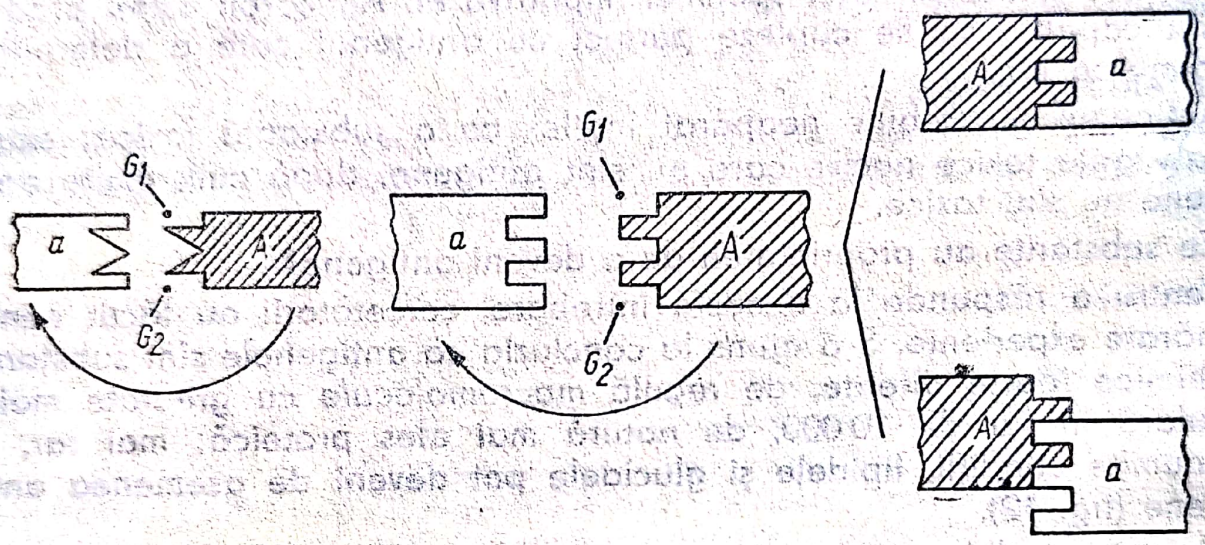


Fig. 13 — Reprezentarea schematică a antigenului, anticorpilor și grupărilor determinante (G_1, G_2) și dominante:
A — antigen; a — anticorp.

Putem compara grupările determinante cu valențele din chimie; spre deosebire însă de acestea, antigenele se pot lega de anticorpi fie prin mai multe grupări determinante, fie prin una singură, restul rămînînd neutilizate. Dacă antigenul are mai multe grupări chimice determinante și numai una singură este folosită, această unică grupare intrată în competiție cu anticorpul se numește gruparea dominantă. Tot spre deosebire de valențe, legăturile care se stabilesc între antigen și anticorp sînt de altă natură; ele țin mai ales de configurația lor spațială.

Există însă și substanțe chimice simple, care nu sînt macromolecule sau proteine, dar care se pot lega de un suport proteic și provoca astfel producerea de anticorpi. Aceleași substanțe, de data aceasta nelegate de substratul proteic, se pot uni cu anticorpul specific.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă că deşi ele singure (fără substrat proteic) nu pot fi antigenice, pot bloca anticorpii specifici. Datorită acestei proprietăţi au fost numite antigene incomplete sau haptene. În categoria haptenelor intră medicamentele, glucidele, lipidele. Spre deosebire de antigenii completi, haptenele au o singură grupare determinantă, deci sînt antigene monovalente (fig. 14).

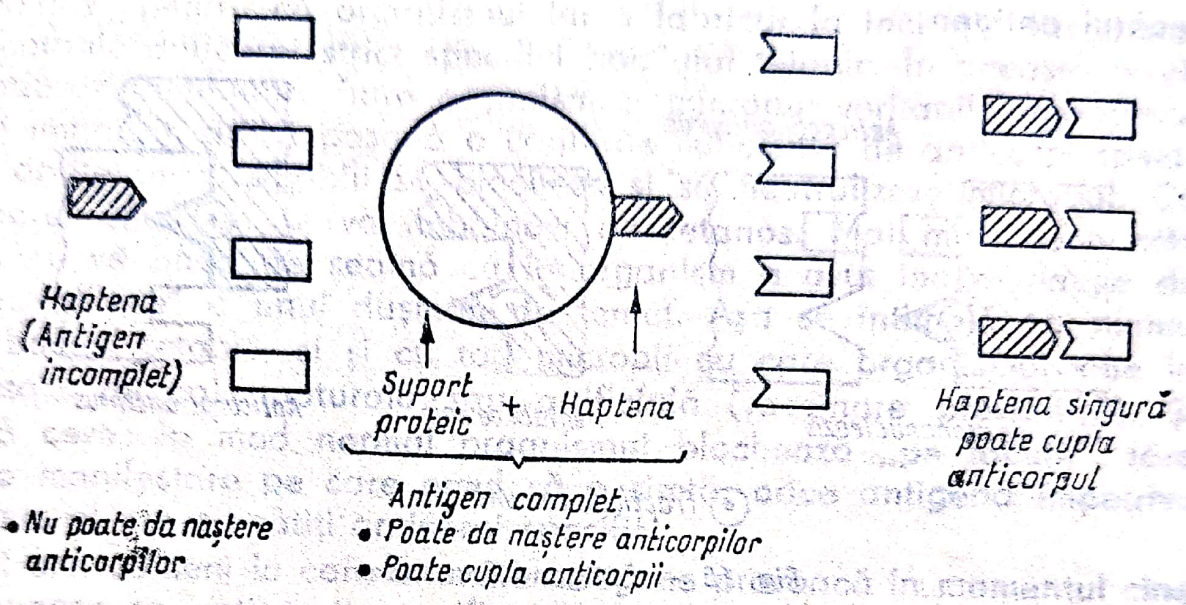


Fig. 14 — Antigenele monovalente (haptenele).

Rezumînd, vom spune că suportul proteic conferă caracterul de antigen iar grupările determinante, caracterul de specificitate. Nu poate exista antigen fără grupări determinante; după cum grupările determinante singure (haptene) sînt antigene incomplete şi pentru a deveni complete trebuie să se unească cu un suport proteic. După cum observăm, caracterul de antigenitate şi cel de specificitate sînt strins legate între ele, aşa încît un antigen nu poate exista decît dacă posedă concomitent ambele caractere.

Capacitatea de a determina producerea unei cantităţi de anticorpi mai mare sau mai mică diferă de la antigen la antigen; ea se numeşte grad de antigenitate. În funcţie de aceasta antigenele se împart în antigene puternice, care produc repede şi pe o perioadă lungă cantităţi mari de anticorpi, şi antigene slabe, care produc anticorpi greu, în cantităţi mici şi pe timp scurt. Este dificil de spus de ce e determinată puterea de antigenitate. S-a observat însă că ea poate fi mărită artificial prin amestecul antigenelor cu anumite substanţe greu solubile, greu sau deloc resorbabile, iritante (grăsimi minerale, lanolină, hidroxid de aluminiu etc.). Acest amestec consti-

Scanned with OKEN Scanner

tuie un rezervor (pentru foarte mult timp) de antigene care incită continuu formarea de anticorpi.
Dacă se amestecă mai multe antigene deosebite, efectele vor fi variabile și adeseori imprevizibile, și anume:
— fiecare antigen incită formarea de anticorpi specifici. Puterea de răspuns a organismului este împărțită astfel între toate antigenele din amestec. Va rezulta o producție slabă de anticorpi specifici fiecărui antigen;

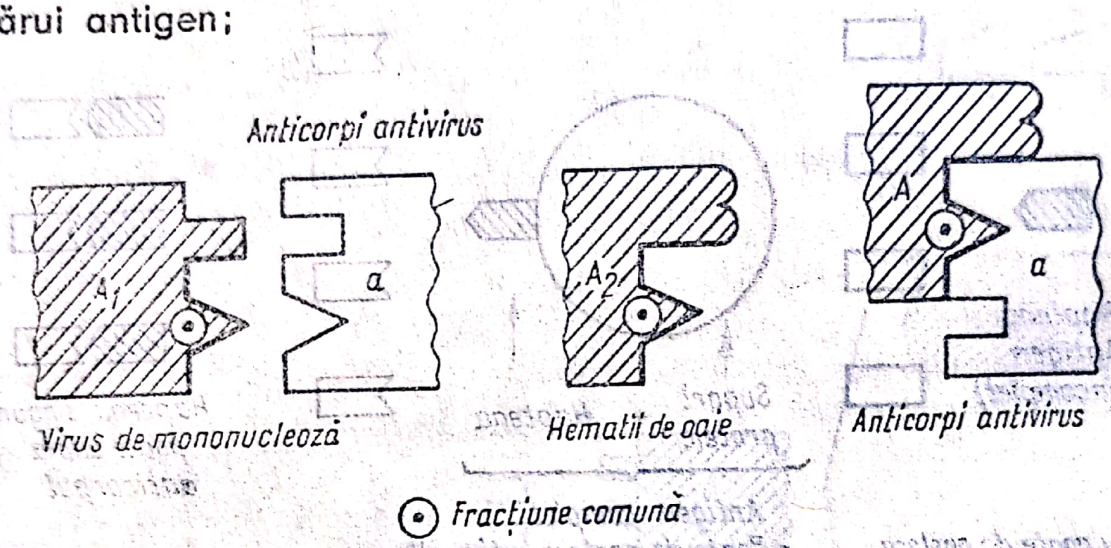


Fig. 15 — Antigene Forssman

— un antigen fiind mai puternic decît ceilalți, devine antigen dominant în detrimentul celorlalți;
— antigenele se pot potența reciproc, amestecul lor realizînd anticorpi diferiți și specifici fiecărui antigen în parte în cantități mai mari decît dacă s-ar fi administrat separat fiecare antigen.
Am afirmat că antigenele sînt substanțe care incită organismul să formeze anticorpi specifici. Sînt însă cazuri cînd unele antigene pot provoca nașterea de anticorpi care se pot uni și cu alte antigene decît cele care le-au incitat formarea. Aceste antigene au fost numite heterofile sau antigene F, după numele lui Forssman, primul care le-a descris. Ele au fracțiuni foarte asemănătoare sau comune cu alte antigene; de aceea anticorpii produși la incitația lor pot reacționa cu aceste alte antigene care n-au participat, deci, la formarea anticorpilor cu care reacționează „specific".
De exemplu, după injectarea omului cu virusul mononucleozei apar în sîngele acestuia anticorpi antivirus de mononucleoză infecțioasă; acești anticorpi însă, pot reacționa și cu hematii de oaie ca și cum ar fi luat naștere în organismul omului după injectarea lui cu hematii de oaie. Antigenele Forssman sînt de natură glucidolipidică și sînt de fapt antigene incomplete (haptene) (fig. 15).

Antigenele, în general, se unesc în organismul uman cu anticorpii specifici lor fără ca această reacție să se exteriorizeze prin vreo suferință. De exemplu: un om a fost vaccinat antitetanic, adică i s-a introdus antigen tetanic (microbi a căror virulență a fost scăzută prin anumite metode). Dacă acest om va veni în viitor în contact cu microbul tetanic virulent, capabil să producă boala, el nu se va mai îmbolnăvi, pentru că organismul lui a fabricat la incitația vaccinului antitetanic anticorpi strict specifici bacilului tetanic. În această nouă și adevărată întîlnire între organism și microbul veritabil, organismul este imunizat, adică posedă o cantitate suficientă de anticorpi specifici antitetanici capabili să blocheze și să neutralizeze microbul. Ca urmare, omul nu se va îmbolnăvi de tetanos. Mai mult decît atît, nici nu va băga de seamă că în organism a avut loc o reacție de „neutralizare" a unui dușman de temut. Așa se întîmplă nu numai cu bacilul tetanic, ci și cu toți microbii cu care organismul vine în contact pe cale naturală sau artificială (vaccinare preventivă). Și încă ceva: în mod normal organismul blochează „pe tăcute", fără vreo manifestare pe care omul să o simtă, orice antigenă împotriva căreia el are pregătiți anticorpi specifici.

Sînt unii oameni la care anumite antigene provoacă în momentul cînd se unesc cu anticorpii specifici anumite suferințe caracteristice. Ori de cîte ori acești oameni vor veni în contact cu antigenele respective, vor prezenta același tip de suferințe. Aceste antigene, capabile să producă tulburări în momentul cînd vin în contact cu un organism, se numesc alergeni. Manifestările produse de ele sînt mult discutatele manifestări alergice, asupra cărora ne vom opri în capitolele următoare.

Pentru un om, numărul substanțelor care pot deveni antigene este practic nelimitat. O serie întreagă de produse naturale, microbiene, virotice sau celulele unor tumori ori țesuturi ale diferitelor specii animale, precum și substanțe vegetale, pot deveni antigene. În funcție de proveniență, antigenele se împart în trei categorii:

a) antigene heterogene, cînd substanța antigenică provine de la animalele de specie diferită;

b) izoantigene, cînd substanța antigenică provine de la aceeași specie de animal, cum este cazul izoantigenelor din eritrocite, purtătoare ale grupelor sanguine;

c) autoantigene, cînd substanța antigenică provine de la același animal, adică este o substanță endogenă.

Compoziția chimică a substanțelor antigenice este foarte complicată.

Scanned with OKEN Scanner

Ele sînt formate dintr-un amestec de sute de substanțe, unele toxice, altele antigenice. Încercarea de a purifica aceste substanțe a dus adeseori la pierderea proprietății de antigen, după cum tentativa de a despărți efectul toxic de cel antigenic e uneori posibilă iar alteori nu. Înseamnă că în unele cazuri, grupări diferite imprimă caracterul de toxicitate și antigenitate în timp ce în alte cazuri, ele depind de una și aceeași grupare.

Majoritatea antigenelor sînt naturale, dar, cînd e necesar, se pot obține și antigene artificiale, pornindu-se de la compuși chimici simpli, cu structură cunoscută, care nu pot fi antigene, dar care prin cuplare cu o proteină pot dobîndi însușirile antigenice urmărite.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VI

în care se explică ce sînt anticorpii și se încearcă o descriere cît mai simplă a structurii lor deloc simple.

La aproximativ 8–14 zile după ce un antigen a pătruns pentru prima dată în organism, apar anticorpii, substanțe capabile să se unească în mod specific cu acest antigen. Intervalul scurs de la primul contact al organismului cu antigenul și pînă la apariția anticorpilor specifici se numește „interval de latență". Acest timp este necesar sistemului imunoformator să se informeze asupra antigenului, să fabrice „matrița" după care să se producă ulterior „în serie" anticorpii strict specifici antigenului respectiv (fig. 16).

Ca anticorpii să apară, este suficient un singur contact cu antigenul — contact uneori brutal — așa cum se întîmplă într-o boală infecțioasă, după care se formează anticorpi în titru destul de mare încît să dea imunitate durabilă. Alteori sînt necesare contacte mici, dar repetate, care foarte des trec neobservate.

În mod normal organismul răspunde la o primă incitație antigenică cu un anumit titru de anticorpi. Acest răspuns în anticorpi al organismului se numește răspuns imun primar. După o perioadă de timp (de luni), cantitatea de anticorpi produși ca urmare a răspunsului primar va scădea treptat, treptat pînă la dispariție. Dacă în acest interval organismul va primi o nouă incitație (adică dacă va veni din nou în contact cu același antigen), titrul anticorpilor va crește din nou. Este vorba de răspunsul imun secundar. De regulă, titrul anticorpilor produs de răspunsul imun secundar este mai prompt și mai mare decît acela produs de răspunsul imun primar. Cu cît titrul anticorpilor este mai mare, cu atît organismul este mai la „adăpost" împotriva antigenului. Pe acest principiu se bazează injecțiile de rapel care se fac la diverse vaccinări (fig. 17).

Rezultă că pentru fiecare substanță străină, cu caracter de antigen, care pătrunde în organism, acesta răspunde prin fabricarea de anticorpi strict specifici. Caracterul de specificitate al anticorpilor se manifestă prin aceea că ei se unesc *in vivo* [1] sau *in vitro* [2] numai cu antigenul care le-a incitat apariția. Există numeroase metode de laborator prin care se evidențiază reacția de unire între antigenul și anticorpul respectiv; ele demonstrează totodată că unirea nu are loc

[1] *In vivo* — în interiorul organismului viu.
[2] *In vitro* — în condiții de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

decît între antigene şi anticorpi cu structură complementară. Aceasta presupune din partea organismului un răspuns foarte diversificat şi care trebuie să acopere cu anticorpi întreaga gamă posibilă a antigenelor, ceea ce şi face de fapt un organism normal.

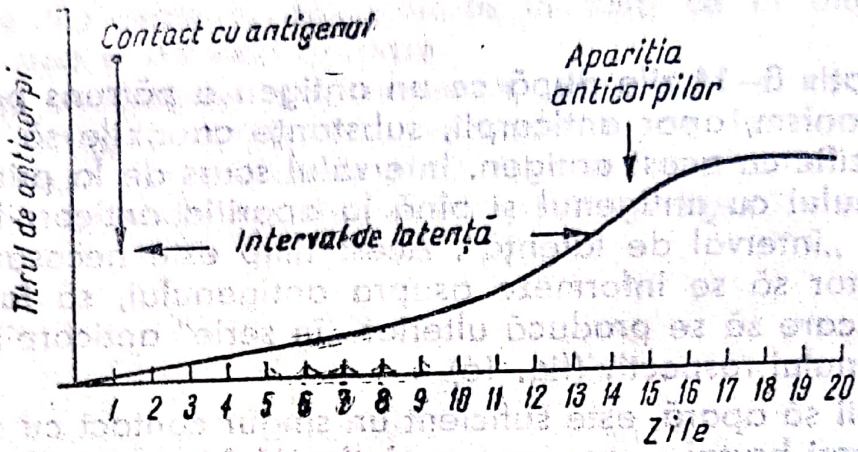


Fig. 16 — Apariţia anticorpilor serici după contactul cu antigenul.

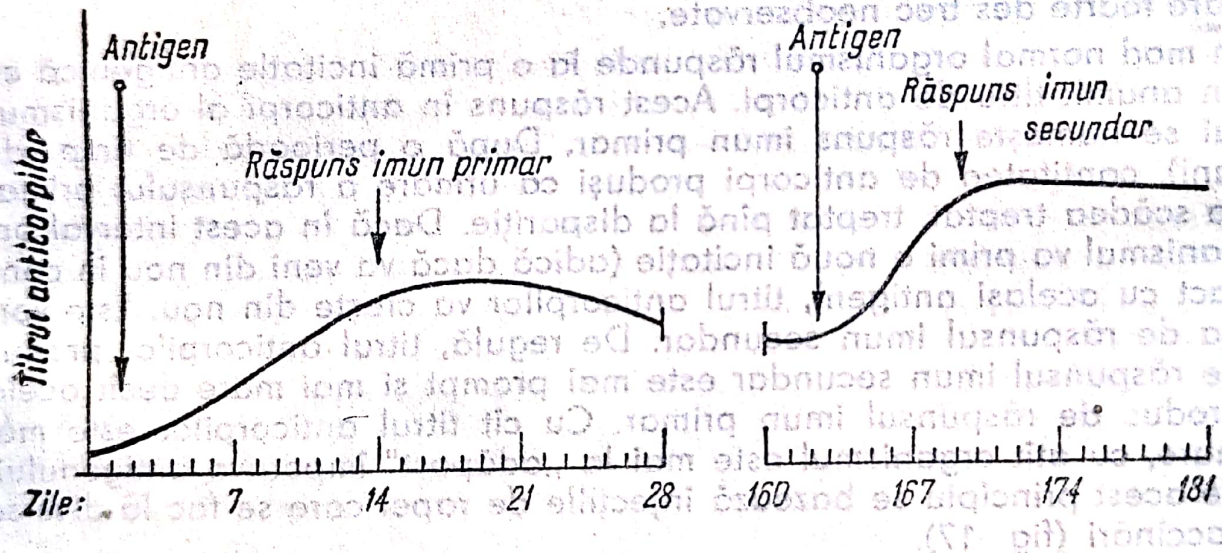


Fig. 17 — Reprezentare schematică a răspunsului imun.

Cum numărul virtual al antigenelor este practic nelimitat, evident că şi numărul anticorpilor va trebui să fie identic cu acesta, întrucît fiecărui antigen îi corespunde un anticorp specific.

S-ar părea la prima vedere că pentru a satisface un număr atît de mare de forme strict individualizate, ar fi necesare substanţe chimice foarte diferite. Şi totuşi . . . lucrări minuţioase de laborator au dovedit că indiferent de natura antigenelor care le-a determinat producerea şi indiferent de modul în care a acţionat antigenul în declanşarea

formării anticorpilor, aceştia sînt globuline identice cu cele care se găsesc în organism în mod normal. Între globulinele „ordinare", obişnuite, ale organismului şi globulinele cu rol de anticorpi nu se poate face practic o deosebire (chimică, biologică etc.); singura posibilitate de a le recunoaşte este aceea de a le pune faţă în faţă cu antigenele cărora le corespund; numai globulinele-anticorpi reacţionează cu ei.

Se pare că această proprietate de a se cupla cu antigenele se datoreşte unei aranjări spaţiale deosebite a lanţurilor de polipeptide care intră în compoziţia acestor globuline-anticorpi. Acest aranjament ar exercita o anumită zonă de atracţie, de coeziune faţă de antigenul specific, formîndu-i un fel de lăcaş, de matrice. Este ca şi cum globulinele devenite anticorpi s-ar comporta ca nişte bucăţi de ceară, care fără să-şi modifice compoziţia chimică sau proprietăţile fizice, s-ar mula după forma unor obiecte diferite, în cazul de faţă antigenele cauzale. Comparînd antigenul cu o cheie şi anticorpul cu o broască de uşă, avem imaginea plastică a modului în care o succesiune de unghiuri şi tăieturi poate diversifica la infinit atît cheia (antigenul) cît şi broasca (anticorpul).

Deci imunoglobulinele (Ig) sînt globuline serice, care ca şi acestea, migrează electroforetic cu fracţiunile alfa, beta şi mai ales gama. S-a evidenţiat că imunoglobulinele diferă în raport cu dimensiunile, greutatea moleculară, viteza de migrare electroforetică, constanta de sedimentare, banda de înscriere a arcurilor de cerc imunoelectroforetice etc. Luînd în consideraţie o serie de criterii şi mai ales rolul îndeplinit în organism, anticorpii au fost împărţiţi în cinci clase de imunoglobuline: G, M, A, D şi E (IgG, IgM, IgA, IgD şi IgE).

Toate imunoglobulinele, indiferent de clasa din care fac parte, sînt proteine constituite după acelaşi „tipar", adică din două lanţuri polipeptidice, care diferă între ele prin greutatea moleculară şi secvenţa aminoacizilor în lanţ:

– lanţul greu *(heavy)* sau lanţul H, cu greutatea moleculară mare;
– lanţul uşor *(light)* sau L, cu greutatea moleculară mai mică.

Imunoglobulinele sînt constituite din două perechi de lanţuri H şi două perechi de lanţuri L asociate prin legături disulfidice (–S–S–). Cele două lanţuri grele şi cele două lanţuri uşoare formează împreună o unitate (fig. 18).

Experimental prin scindări fermentative s-au studiat părţile componente ale imunoglobulinei, şi anume:

– fragmentul ab (Fab) şi fragmentul c (Fc) obţinute sub acţiunea papainei.

Scanned with OKEN Scanner

După cum se poate observa în figura 19, în Fab intră parte din cele două lanţuri H şi în întregime lanţurile L, iar în Fc intră celelalte două părţi din lanţul H (alăturate prin legături sulfhidrice). Fc conferă bazele clasificării imunoglobulinelor. Imunoglobulinele se clasifică în funcţie de proprietăţile biologice structurale, imunogenice şi de

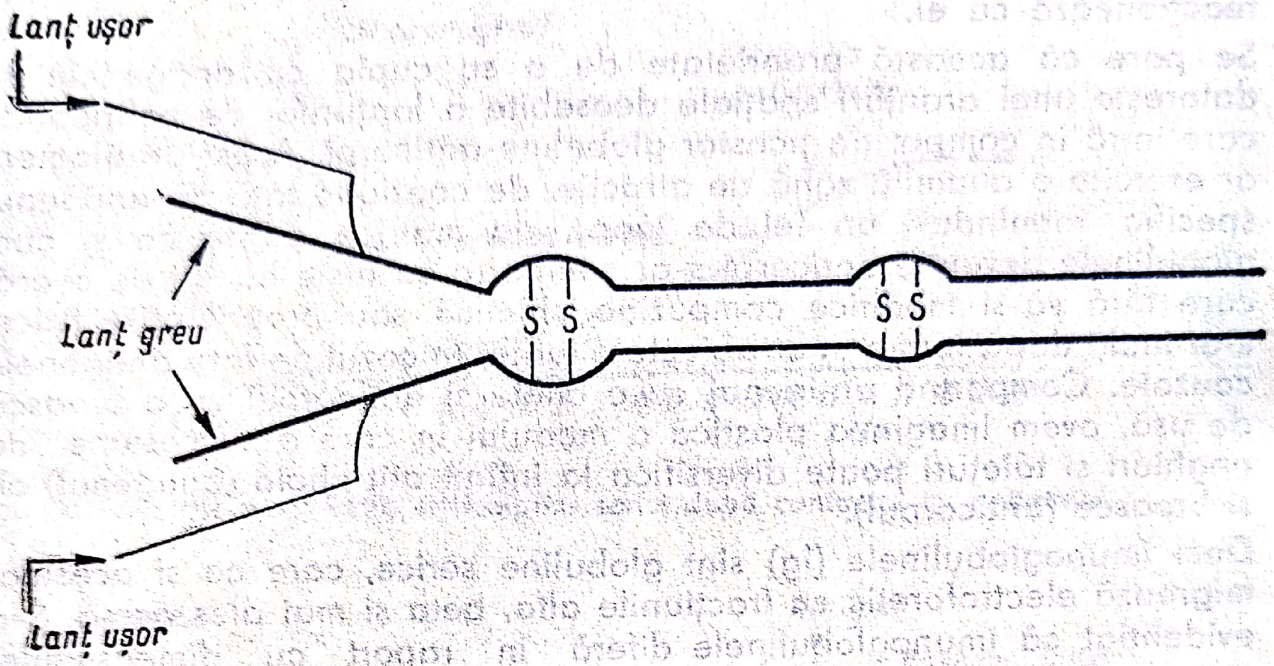


Fig. 18 — Reprezentare schematică a lanţurilor uşoare şi grele din molecula de imunoglobulină.

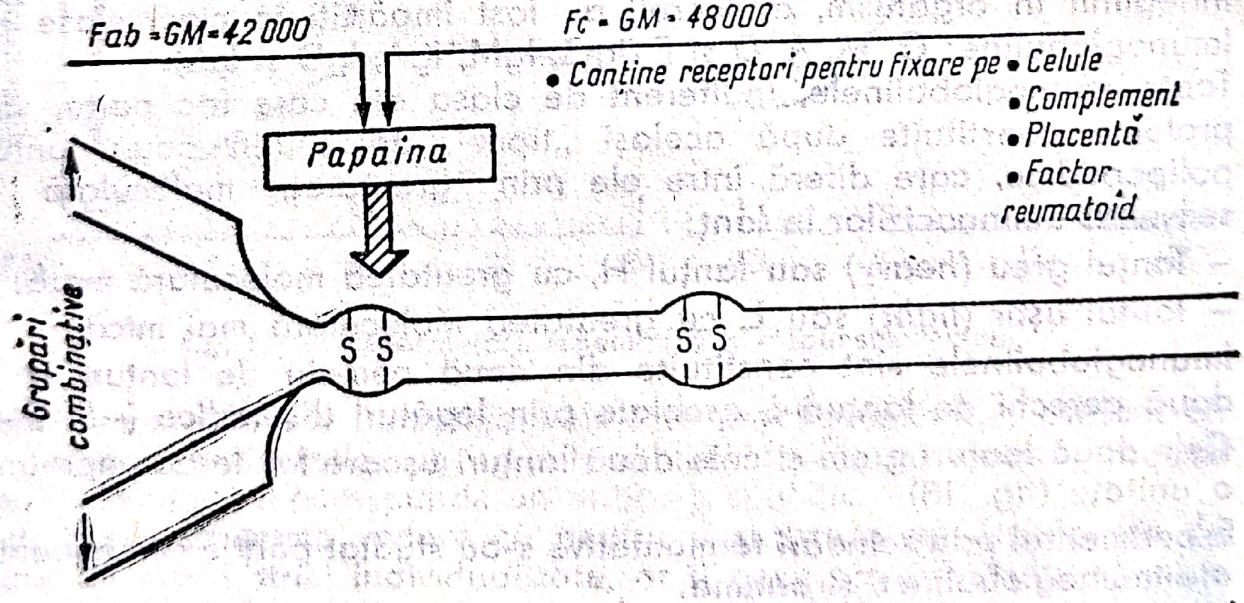


Fig. 19 — Fragmentele „ab" şi „c" obţinute după scindarea imunoglobulinei sub acţiunea papainei.

Scanned with OKEN Scanner

greutatea moleculară (GM) a Fc. Fc conține de asemenea receptori cu care Ig se fixează pe celulă sau de care se fixează complementul. Tot pe Fc se găsesc receptorii care ajută anumite Ig să treacă prin placentă.

În schimb pe Fab sînt inserate grupările combinative (prin care imunoglobulina, deci anticorpul, se va uni cu antigenul). O parti-

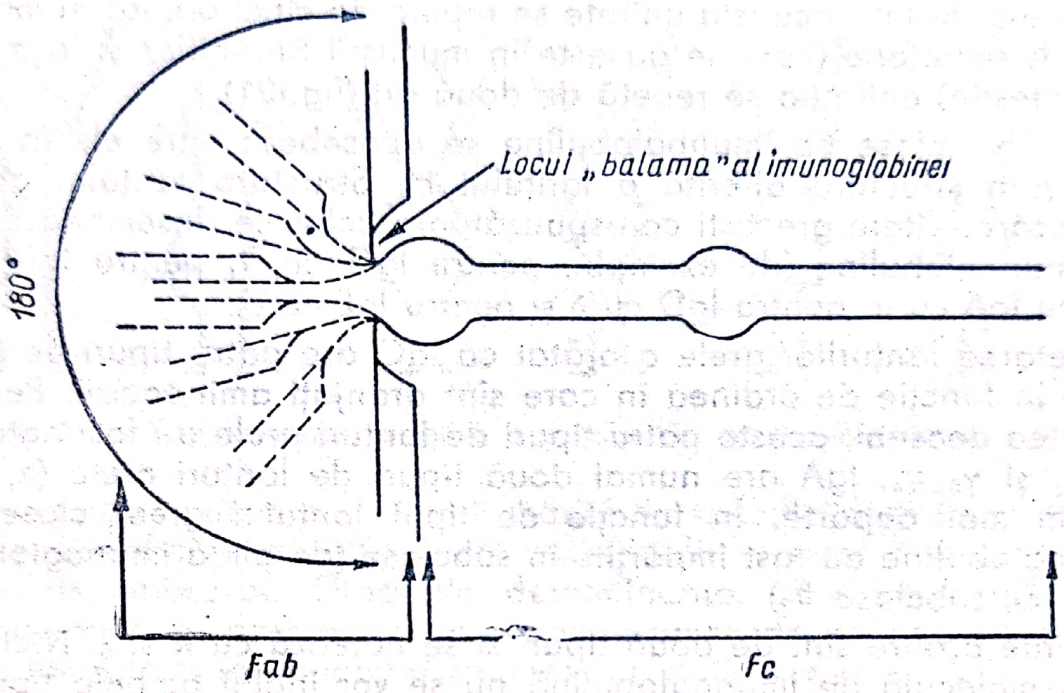


Fig. 20 — Locul „balama" în structura imunoglobulinei.

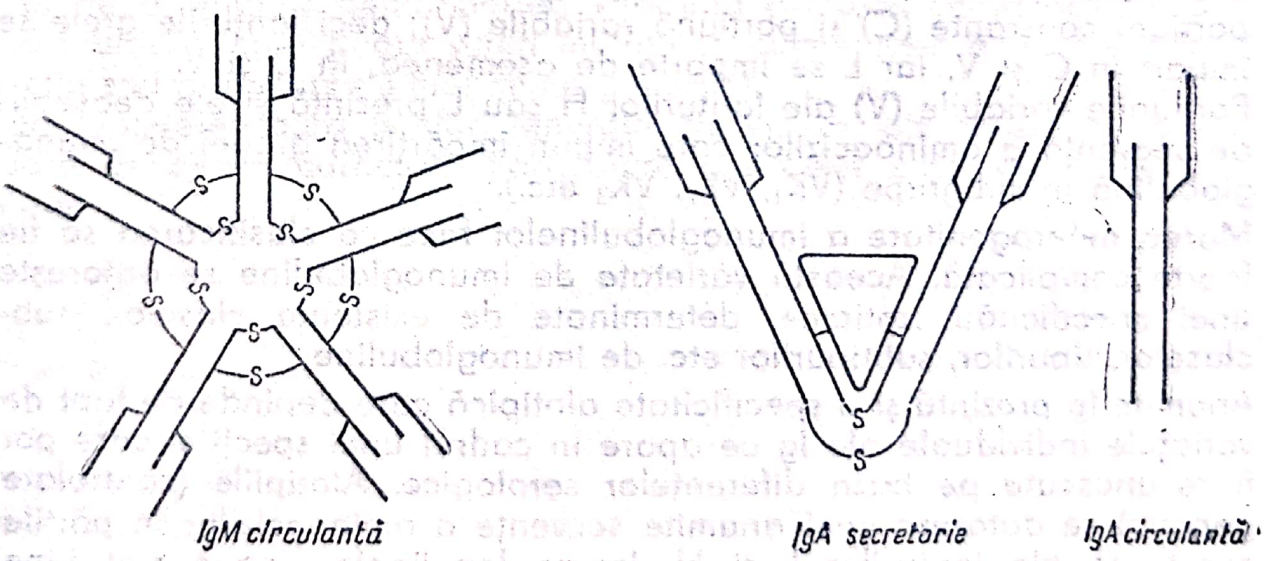


Fig. 21 — Reprezentare schematică a IgM circulante, IgA secretorii și IgA circulante.

Scanned with OKEN Scanner

cularitate funcțională a Fab este marea lui mobilitate. Această mobilitate apropie grupările combinative (sau situs-urile de combinare) pînă la 0° sau le depărtează pînă la 180°. Locul unde se petrece această rotire se numește „balamaua" imunoglobulinei și este așezat cam la locul de unire a fragmentului ab cu fragmentul c (fig. 20).

Așa cum spuneam, două lanțuri H și două lanțuri L formează o unitate. IgG este imunoglobulina formată dintr-o singură unitate. În molecula de IgM această unitate se repetă de cinci ori, iar în molecula de IgA secretorie (care se găsește în mucusul bronhiilor și în mucusul din intestin) unitatea se repetă de două ori (fig. 21).

Cele cinci clase de imunoglobuline se deosebesc între ele în primul rînd prin structura diferită a lanțului H. Structura lanțului greu se notează cu litere grecești corespunzătoare celor ce desemnează clasa de imunoglobuline (de exemplu, pentru IgG cu ϑ, pentru IgM cu μ, pentru IgA cu α, pentru IgD cu δ și pentru IgE cu ε).

Cercetarea lanțurilor grele a arătat că IgG are patru tipuri de lanțuri grele în funcție de ordinea în care sînt aranjați aminoacizii. Pentru a le putea deosebi, aceste patru tipuri de lanțuri grele au fost notate cu γ_1, γ_2 și γ_3, γ_4. IgA are numai două tipuri de lanțuri grele (α_1 și α_2) și așa mai departe. În funcție de tipul lanțului greu, clasele de imunoglobuline au fost împărțite în subclase (de pildă imunoglobulina clasa G, subclasa ϑ_2).

Lanțurile ușoare sînt de două tipuri și se notează cu K și λ. Niciodată într-o moleculă de imunoglobulină nu se vor întîlni ambele tipuri de lanțuri ușoare. Cum tipurile K și λ prezintă și ele variații de secvență, e necesar să fie clasificate în subtipuri de lanț K și respectiv λ.

S-a observat că atît lanțurile H cît și lanțurile L sînt formate din porțiuni constante (C) și porțiune variabile (V); deci lanțurile grele se împart în C și V, iar L se împarte de asemenea, în C și V.

Porțiunile variabile (V) ale lanțurilor H sau L prezintă și ele deosebiri de secvență a aminoacizilor care impun împărțirea grupei de imunoglobulină în subgrupe (VK_1, VK_2, VK_3 etc.).

Marea heterogenitate a imunoglobulinelor face ca clasificarea să fie foarte complicată. Această varietate de imunoglobuline se datorește unei specificități izotipice, determinate de existența claselor, subclaselor, tipurilor, subtipurilor etc. de imunoglobuline.

Anumite Ig prezintă și o specificitate alotipică care depinde de fapt de variațiile individuale ale Ig ce apare în cadrul unei specii și care pot fi recunoscute pe baza diferențelor serologice. Alotipiile (controlate genetic) se datoresc unei anumite secvențe a aminoacizilor în părțile constante ale lanțurilor L și H. Imunoglobulinele umane sînt bine caracterizate prin doi markeri alotipici, Gm și InV, controlați de două

Scanned with OKEN Scanner

locus-uri genetice distincte (Gm şi respectiv InV) [1]. Factorul Gm este caracteristic pentru lanţul H iar factorul InV a fost găsit numai pe lanţurile L (dar la toate grupele de Ig). Pînă acum s-a observat că grupele Gm apar numai la IgG. Deocamdată au fost descoperite peste 25 de alotipuri Gm (evident numai la IgG) şi trei alotipuri InV (care se intîlnesc însă la toate imunoglobulinele) (fig. 22).

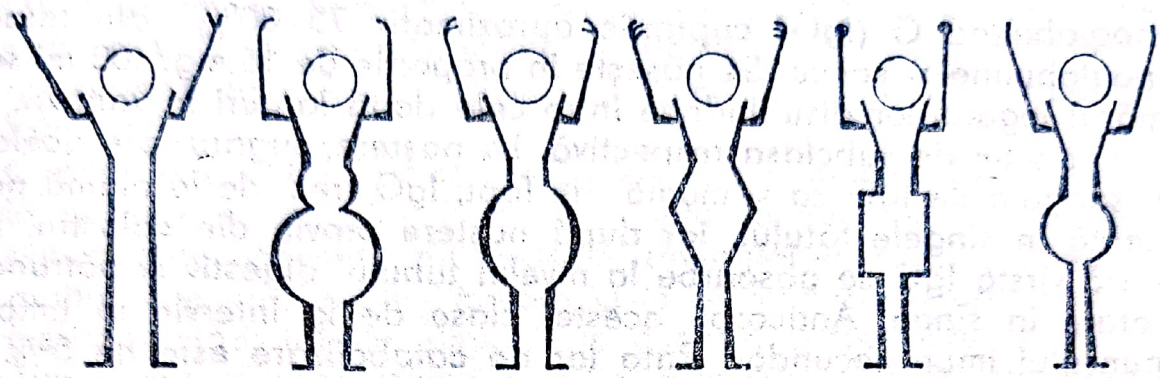


Fig. 22 — **Reprezentare figurativă a variabilităţii imunoglobulinelor.**

Heterogenitatea Ig umane este mult mărită de specificitatea idiopatică, adică de specificitatea antigenică individuală a unei populaţii de molecule de anticorpi. Grupările determinante, care constituie un idiotip oarecare, se datoresc unei secvenţe unice de aminoacizi localizate pe locul în care anticorpii se unesc cu antigenele.

Heterogenitatea Ig creşte şi mai mult prin aceea că celulele formatoare de Ig pot sintetiza fiecare Ig proprie, specifică. Dacă părţile constante ale lanţurilor (C) sînt sintetizate identic de toate celulele, fiind codificate de o singură genă, partea variabilă (V) este codificată de o genă multiplă, care poate suferi mutaţii în cursul unei generaţii prin selecţie sau în decurs de mai multe generaţii.

După descrierea caracterelor generale ale Ig, ne vom ocupa în continuare de cîteva caractere particulare ale celor cinci clase de Ig umane.

[1] Iniţialele „Gm" derivă de la cuvintele *Genetic Marker*, iar „In V" de la *inhibitor V*, „Victor" fiind numele pacientului la care s-au studiat pentru prima dată aceste caracteristici.

Scanned with OKEN Scanner

în care se descriu grupele mari de imunoglobuline și funcțiile lor în organism.

Imunoglobulina G (IgG) cuprinde aproximativ 75–80% din totalul imunoglobulinelor serice. Se găsește în proporție de 16 mg/100 ml ser. Numărul legăturilor disulfhidrice între cele două lanțuri H variază, la om, în funcție de subclasa respectivă. La naștere, sugarul are același nivel sanguin de IgG ca și mama; de fapt, IgG trec de la mamă prin placentă în sîngele fătului, iar după naștere provin din colostru. La această vîrstă IgG se absoarbe la nivelul tubului digestiv și pătrunde ca atare în sînge. Anticorpii acestei clase de Ig intervin în timpul răspunsului imun secundar. Rata lor de catabolizare este de 5%.

Imunoglobulina M (IgM) are GM de 900.000 și constituie 5–10% din globulinele serice și 1% din proteinele serului. Rata de catabolizare este de 20% pe zi. Sînt singurele Ig sintetizate de făt în viața intrauterină și la naștere reprezintă anticorpii lui proprii. Ulterior IgM formează primii anticorpi care apar cînd organismul vine în contact cu germenii patogeni.

In sîngele circulant IgM se găsește sub forma a cinci unități legate între ele.

Imunoglobulinele D (IgD). Rolul lor rămîne obscur. S-a înregistrat creșterea semnificativă a acestora în serul gravidelor înainte de naștere.

Imunoglobulinele A (IgA) cuprind aproape 10–15% din Ig umorale. Se găsesc sub două forme: monomer și dimer. Dimerul este format din două jumătăți legate între ele printr-o piesă intermediară, „J" [1].

Rolul IgA este mai ales să apere mucoasele (respiratorii, digestivă etc.) și de aceea cea mai mare cantitate din această Ig se găsește în secrețiile bronșiilor și ale tractusului gastro-intestinal, în urină, salivă, colostru, lacrimi.

IgA exocrină sau secretorie este dimerul format din două unități de IgA legate între ele prin piesa intermediară de transfer, piesa J sau piesa T. Această piesă intermediară este secretată de celulele epiteliului bronșic și conferă o rezistență deosebită moleculelor de IgA față de enzimele microbiene.

---

[1] „J" derivă de la cuvîntul englezesc *joining* = legare.

Scanned with OKEN Scanner

Piesa intermediară lipsește sau se secretă greu la marii fumători și bronșiticii cronici; în schimb, este secretată din abundență la cei cu bronșite acute.
Anticorpii IgA sînt activi împotriva germenilor gram-negativi și gram-pozitivi și împotriva virusurilor. Piesa T apără IgA de anumiți fermenți proteolitici capabili să distrugă proteinele, deci și IgA. Imunoglobulina A este secretată de plasmocitele existente de-a lungul mucoaselor. Deficitul de IgA face ca mucoasele să se apere prost. Se înțelege că apărarea mucoaselor bronșice și digestive depinde în mare măsură de sinteza de IgA secretorie independent de ceilalți anticorpi (IgG, IgM) serici.
Copilul este dotat la naștere cu IgA de la mamă. Tubul lui digestiv, la naștere, se populează în cîteva zile cu microbi. La bovine, ovine, porcine, nou-născuții nu posedă gamaglobuline. Ei primesc imunoglobulinele prin laptele matern și le răspindesc în organism datorită permeabilității tubului digestiv la această vîrstă. De aceea, mulți dintre nou-născuții hrăniți artificial mor din lipsă de apărare.
Imunoglobulinele E (IgE) au fost descoperite aproape concomitent de doi cercetători, unul american de origine japoneză (Isiszaka), în 1966, și altul suedez (Iohanson), în 1967. Anticorpii care aparțin acestei clase de imunoglobuline poartă numele de reagine sau anticorpi reaginici, adică anticorpi care au proprietatea de a se atașa ferm de unele celule (în special de mastocite și bazofile). Poate din cauză că majoritatea cantității de IgE este atașată de celule, procentul ei în ser este foarte mic, de cca 2,5 µg/100 ml. Cantitatea de IgE este evident crescută la pacienții cu boli alergice.
Acești anticorpi sînt responsabili de hipersensibilitatea de tip imediat sau, cum se mai numește, de tip anafilactic. Ei sînt anticorpii care se fixează pe piele și împreună cu antigenul care se injectează aci pentru control dau teste pozitive. Testele cutanate intens pozitive semnifică o mare cantitate de reagine (imunoglobuline E) fixate în piele.
Imunoglobulinele E totale pot fi dozate prin anumite tehnici; la fel și imunoglobulinele E specifice, adică acele fracțiuni din IgE totale care se referă la un anumit antigen. Tehnicile sînt cunoscute sub denumirea de R.I.S.T. *(radioimunosorbent test)* și respectiv R.A.S.T. *(radioalergo-sorbent test)*.
Imunoglobulinele E nu trec prin placentă de la mamă la făt.
Indiferent de clasa din care provine anticorpul, el este în general bivalent. Prin aceasta se înțelege că anticorpul are două locuri prin care se poate uni cu antigenul. Locurile unde există aceste valențe sînt de fapt locurile de combinare ale moleculei de anticorp. Forma în Y a oricărei imunoglobuline localizează aceste valențe pe cele două

Scanned with OKEN Scanner

braţe superioare ale literei. Face excepţie de la această regulă IgM, care are 5 sau 10 valenţe. Explicaţia constă în faptul că anticorpul circulant al acestei Ig se compune din 5 unităţi. Cum fiecare unitate este bivalentă, se înţelege de ce complexul IgM este decavalent (fig. 23). Cînd braţele celor 5 Y, care formează anticorpul circulant al imunoglobulinei, se alătură două cîte două, valenţele pot să devină comune şi să se reducă la 5.

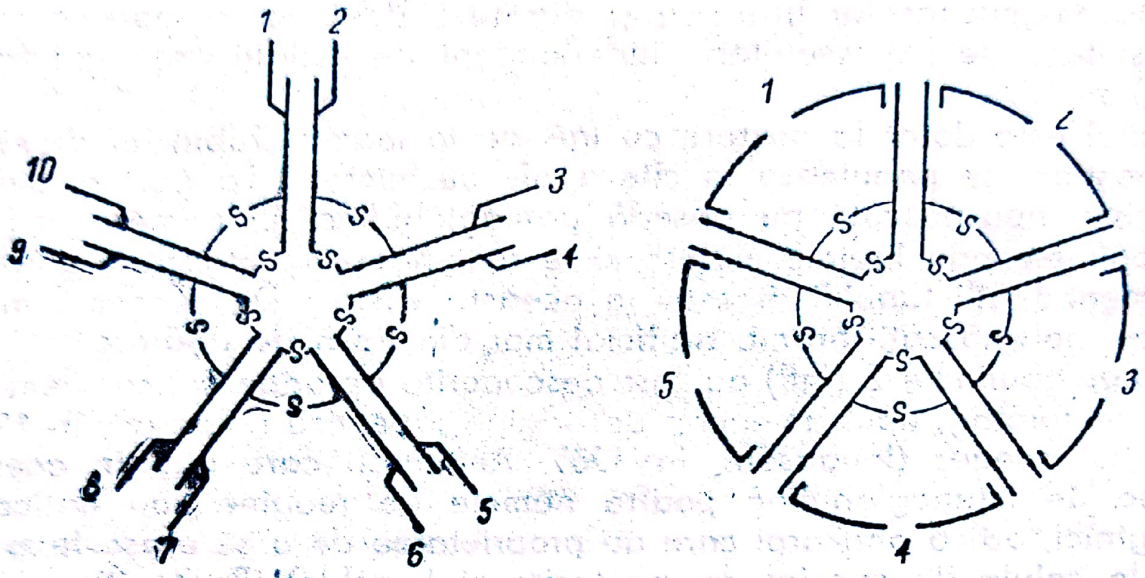


Fig. 23 — Variabilitatea valenţelor IgM.

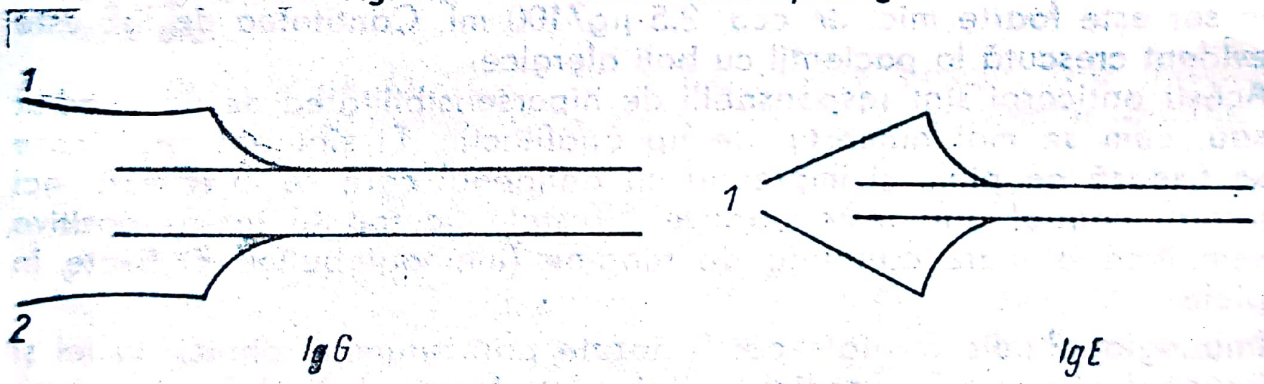


Fig. 24 — Reprezentarea valenţelor imunoglobulinelor G şi E.

O altă excepţie o formează IgE, care este un anticorp monovalent (fig. 24). Aceasta pentru că braţele purtătoare ale locurilor de combinare îşi micşorează unghiul dintre ele, datorită mobilităţii fragmentului „balama", pînă la a se uni, ceea ce transformă anticorpul din bivalent în monovalent.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VIII

în care pătrundem pe urmele anticorpilor, în imensa uzină concentrată în celulă și facem cunoștință cu superantigenul.

Cele mai multe necunoscute în legătură cu anticorpii privesc locul și mai ales modul în care se formează ei în tainicul laborator al celulelor.

Astăzi este unanim admis că proteinele, deci și globulinele, sînt fabricate de toate celulele organismului. Locul de formare a imunoglobulinelor pare să fie în special sistemul reticuloendotelial, limfocitele și plasmocitele.

Așa cum am mai afirmat, pentru ca anticorpul să ia naștere, este obligatorie prezența în organism un anumit timp a antigenului. Modul de formare a anticorpilor ține, cel puțin la început, de prezența în organism a antigenului, și anume în același loc (în același atelier) unde se formează și anticorpii. Unde este acest loc? Convinși că pot descifra răspunsul acestei enigme, cercetătorii — întocmai ca detectivii —, au urmărit drumul parcurs de antigen din momentul pătrunderii lui în organism și pînă în ultima clipă a efemerei, dar atît de necesarei lui existențe. Marcarea radioactivă a antigenelor a dat posibilitatea să se observe că ele sînt prinse și depozitate ca în niște capcane în splină, ficat, ganglioni limfatici, adică exact în locul unde se găsește din abundență țesutul reticuloendotelial.

Odată intrat în organism, antigenul — în funcție de natura lui și de locul de pătrundere — este fixat pe sistemul reticuloendotelial și fagocitat de macrofage.

Știm că sistemul reticuloendotelial e răspîndit în toate țesuturile și mai ales în splină, ficat, plămîni. Mai mult decît atît, celulele din care este format pot rămîne în organul în care s-au născut, fixate de el, sau se desprind și o pornesc prin organism. Ele sînt vehiculate de torentul circulator sau se opresc parcă obosite și străbat vasul, ca să pătrundă în intimitatea țesuturilor.

Tocmai aceste celule dau primele piept cu antigenul. Ele, ca și leucocitele, pot îngloba în interiorul lor antigenul. În funcție de natura acestuia, îl fagocitează [1], deci îl mănîncă, sau îl pinocitează [2], adică îl beau, dacă este solubil.

---

[1] *Phagein* = a mînca (lb. greacă).
[2] *Pineln* = a bea (lb. greacă).

Scanned with OKEN Scanner

Este important pentru noi să facem cunoştinţă cu un reprezentant al acestor celule numit macrofag. Aceşti mîncători uriaşi, cam de două ori mai mari decît un leucocit, sînt înzestraţi cu un aparat digestiv puternic, capabil să digere antigenul. Fermenţii proteolitici, adunaţi în nişte săculeţe numite lizozomi, se găsesc în citoplasma macrofagului; ei sînt capabili să desfacă în bucăţi mici antigenul. Lizozomii se adună în jurul antigenului pătruns în interiorul macrofagului şi fuzionează cu el fără ca să-şi verse conţinutul în interiorul celulei. In acest „tub digestiv" are loc desfacerea în fragmente din ce în ce mai mici a antigenului. Prin intervenţia succesivă a mai multor feluri de enzime, antigenul — dacă este o proteină — suferă transformări pînă la stadiul de aminoacizi, ceea ce s-ar solda cu pierderea puterii lui antigenice. De obicei nu se întîmplă aşa: el este descompus pînă la stadiul în care mai păstrează din caracterele antigenului din care a provenit, întrucît descompunerea respectă grupările determinante ale antigenului iniţial. Dacă acestea ar fi distruse, procesul de imunogenitate nu s-ar putea induce în continuare.

Astfel fragmentele, „bucăţile", de antigen suferă tot la nivelul lizozomului o nouă transformare, şi anume sînt legate de acidul ribonucleic (ARN). Această asociaţie — fragment de antigen/acid ribonucleic — a fost denumită *superantigen*, datorită puternicei lui antigenităţi. Într-adevăr, superantigenul este de aproximativ 100—500 de ori mai antigenic decît antigenul simplu.

Tot acest proces de prelucrare a antigenului se produce „din mers". Macrofagul nu-şi întrerupe călătoria, dimpotrivă, acum, la sfîrşit, are o ţintă precisă, organele limfoide. Aici este predat superantigenul iar macrofagul îşi continuă călătoria în căutarea altor antigene (fig. 25).

Acest lucru se întîmplă cînd antigenul pătrunde în organism pe cale digestivă sau respiratorie. Dacă însă antigenul pătrunde prin piele, macrofagul-călător rămîne pe loc şi în jurul lui se adună limfocite, plasmocite şi alte elemente celulare, aşa că la locul de fixare a antigenului apare reacţia inflamatorie.

Limfocitul, celula care populează organele limfoide, ia în primire superantigenul. Se ştie că limfocitul, produs de organele limfatice răspîndite în tot organismul, este o celulă mică cu nucleu ce ocupă aproape întreaga celulă, înconjurat de o coroană îngustă de protoplasmă. Contactul cu superantigenul imprimă limfocitului impulsul de a se divide. Limfocitele, astfel incitate, încep să se înmulţească. După trei-patru rînduri de diviziuni, aspectul lor se schimbă, astfel că strănepoţii limfocitului nu mai seamănă cu străbunicul lor. Ele devin celule mai mari, cu protoplasma bogată în acizi nucleici, cu

Scanned with OKEN Scanner

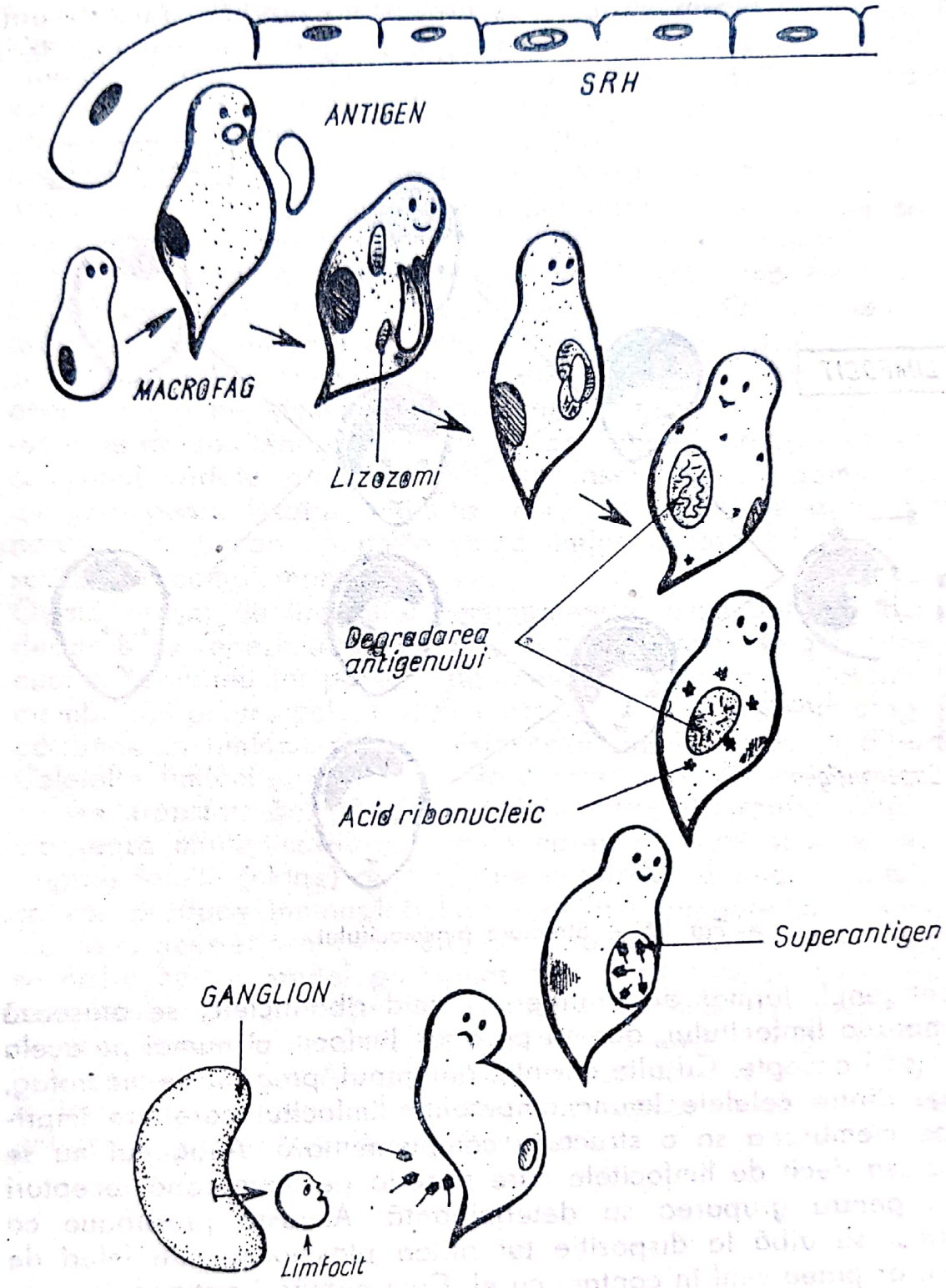


Fig. 25 — Drumul macrofagului din țesutul reticuloendotelial spre ganglion și naș-terea superantigenului.

Scanned with OKEN Scanner

nucleu excentric și mai puțin compact decît al limfocitului. Această celulă, denumită plasmocit, este de fapt uzina producătoare de anticorpi. Să pătrundem, împreună cu superantigenul, în minunatele ei laboratoare (fig. 26).

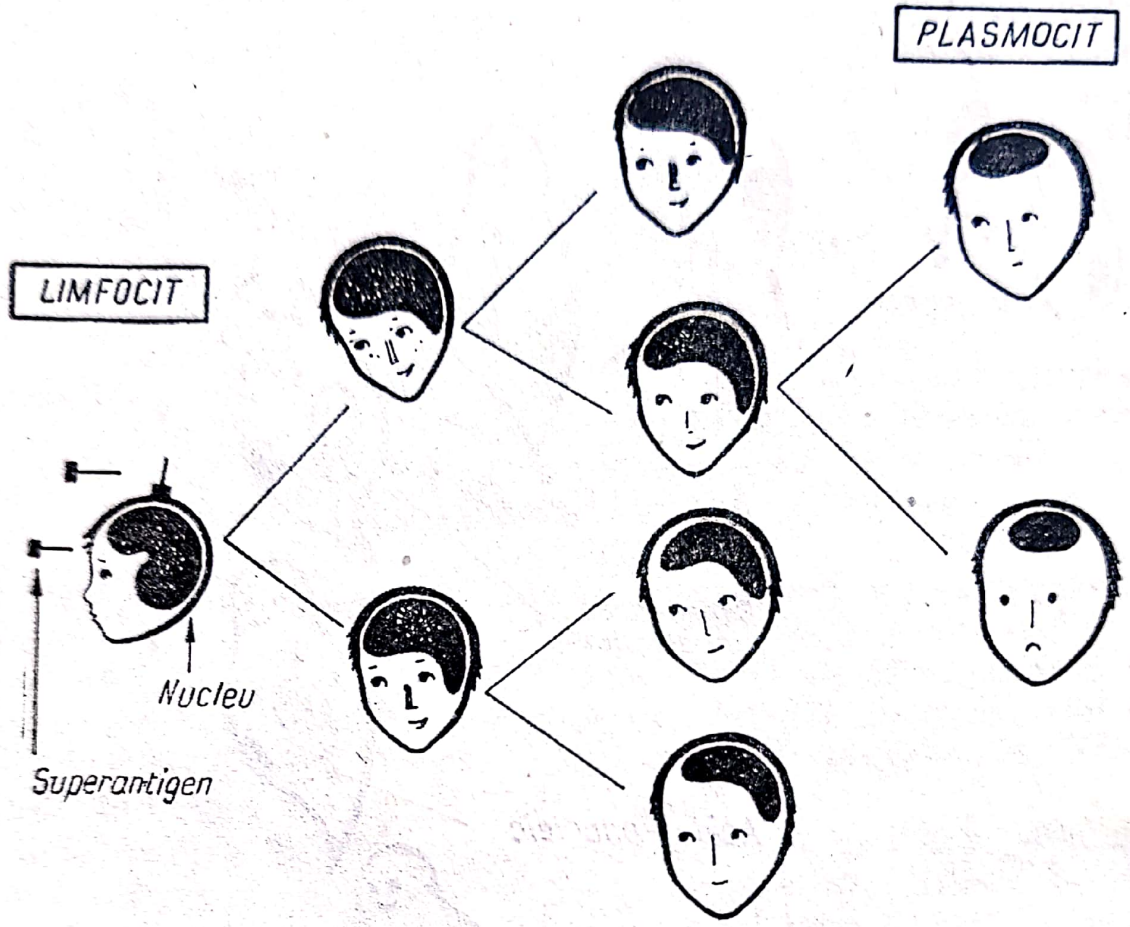


Fig. 26 — Structura plasmocitului.

Superantigenul, format din antigen și acid ribonucleic, se atașează pe membrana limfocitului, dar nu pe orice limfocit, ci numai pe acela capabil să-l accepte. Cu alte cuvinte, antigenul, pregătit de macrofag, își alege dintre celulele imunocompetente limfocitul care are imprimată pe membrana sa o structură complementară. Antigenul nu se poate atașa decît de limfocitele care posedă pe membrană receptori specifici pentru gruparea sa determinantă. Aceasta presupune ca organismul să aibă la dispoziție tot atîtea plasmocite cîte feluri de antigene ar putea veni în contact cu el. Cum numărul antigenelor este infinit, ar trebui ca și numărul limfocitelor să fie la fel, lucru imposibil. Și totuși organismul este capabil să fabrice anticorpi ce pot acoperi complet toate antigenele. E logic să ne întrebăm cum este posibil

Scanned with OKEN Scanner

ca unui număr infinit de antigene să i se opună prin grupări strict specifice un număr finit de anticorpi?
Studiul structurii anticorpilor a arătat că situs-ul lor de combinare este format din maximum 6 aminoacizi. Or, se știe că în compoziția proteinelor intră 20 de aminoacizi. Numărul maxim de combinații ce pot rezulta grupînd aminoacizii cîte 6 este de 20^6. S-a constatat de asemenea că nu toți aminoacizii pot intra în situs-ul de combinare, așa că numărul de combinații posibile este redus simțitor. Astăzi se admite că acest număr ar fi de cca 50 000, ceea ce înseamnă că 50 000 de anticorpi pot acoperi prin situs-urile lor de combinare grupările determinante ale oricăror antigene. Aceasta presupune însă că organismul să dispună de tot atîtea limfocite capabile să accepte aceste antigene, deci ca fiecare limfocit să poarte pe membrană situs-urile de combinare specifice și capabile în același timp să accepte cele mai variate antigene. Și asta înseamnă că gama infinită de alergeni poate totaliza laolaltă maximum 50 000 de grupări determinante, care fiecare în parte caută limfocitul capabil să-l accepte pe receptorul complementar.
Odată atașat de limfocitul complementar, evenimentele încep să se deruleze cu repeziciune. Antigenul rămîne atașat de membrana limfocitului. Misiunea lui pare să fie aceea de cheie care deschide poarta membranei pentru acidul nucleic atașat lui de către macrofag. Aceasta pătrunde în limfocit și-i impulsionează multiplicarea și diferențierea. Celelalte limfocite, care n-au fost contactate de antigen, nu suferă aceste transformări. Deci, sub influența superantigenului, se declanșează multiplicarea și transformarea în plasmocite numai a unei singure familii (clone) de limfocite capabile să dea naștere celulelor ce vor produce imunoglobuline specifice antigenului complementar. Conform acestei teorii clonale, care aparține lui Burnett [1], organismul se naște cu un model preformat de celulă capabil să răspundă, în momentul cînd primește o incitație specifică din mediul exterior, printr-o înmulțire ce duce la dezvoltarea unei întregi familii de celule de același fel. Aceste celule vor da naștere ulterior, la o nouă întîlnire cu antigenul respectiv, anticorpilor capabili să blocheze antigenul ce le-a impulsionat înmulțirea.

---

* Imunolog de prestigiu, laureat al premiului Nobel pentru medicină (1960), fondatorul teoriei clonale.

Scanned with OKEN Scanner

în care se descrie sumar structura plasmocitului, celula-uzină, capabilă să fabrice „uzine" noi „după chipul şi asemănarea lui".

Respectînd regula generală a structurii materiei vii, plasmocitul, ca toate celelalte celule, este format dintr-o membrană care închide în interiorul ei protoplasma cu diferite „organite". Acestea sînt organele interne prin care celula îşi exercită funcţiile (fig. 27).

Membrana plasmocitului este constituită din mai multe straturi de molecule proteice şi lipidice. Ea nu este continuă, ci prezintă numeroase invaginări şi expansiuni care îi măresc suprafaţa şi îi dau

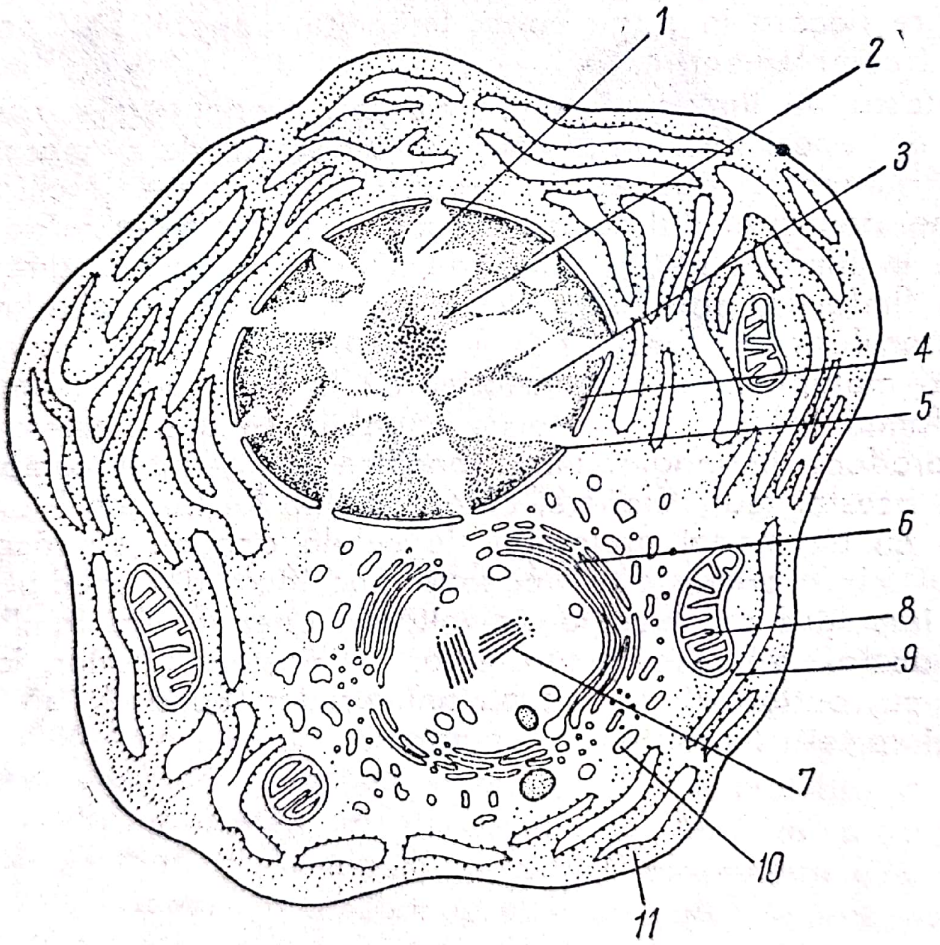


Fig. 27 — Reprezentarea schematică a limfocitului şi organitelor sale:
1 — carioplasmă; *2* — nucleol; *3* — cromatină; *4* — membrană nucleară; *5* — pori; *6* — aparat Golgi; *7* — centrioli; *8* — mitocondrie; *9* — reticul endoplasmatic cu ribozomi; *10* — vezicule golgiene; *11* — hialoplasmă.

Scanned with OKEN Scanner

posibilitatea ca mediul extern să vină în contact direct cu conținutul ei. Pe suprafața membranei, grupările chimice creează structuri specifice, capabile să primească în interiorul lor moleculele medicamentoase. Aceste suporturi celulare se numesc receptori. Tot pe suprafața membranei se găsesc sisteme enzimatice care facilitează trecerea în celulă a anumitor materiale și datorită cărora se asigură un continuu transport biologic activ din celulă și în interiorul ei. Discontinuitatea membranei celulare este dată de deschiderea terminațiilor unei vaste rețele de canalicule care străbate citoplasma în lung și în lat. Rețeaua aceasta, numită *reticul endoplasmatic* (RE), pune în contact regiunea perinucleară cu mediul extracelular. RE înconjură atît nucleul plasmocitului cît și mitocondriile. Pe de altă parte, *mitocondriile* constituie generatoarele de energie ale celulei, sediul reacțiilor din ciclul Krebs, locul în care se descătușează energia necesară sintezei de proteină din ribozomii ce căptușesc în exterior RE.

Prin RE au loc schimburile de energie de la mitocondrii la ribozomi și eliminarea deșeurilor (CO_2) de la mitocondrii în exteriorul celulei. RE poate fi considerat un adevărat „sistem circulator" al celulei, pompă ce expulzează deșeurile sau aspiră lichidul extracelular... și nu numai atît: însuși transportul anticorpilor sintetizați în ribozomi se face continuu sau intermitent prin canaliculele RE spre exterior.

Ribozomii se numesc așa, deoarece conțin cantități mari de acizi ribonucleici. Ei sînt niște formațiuni care căptușesc pe fața externă RE, constituind împreună o unitate morfofuncțională. Această strînsă legătură apare evident în procesul de sinteză a proteinei specifice, a anticorpilor.

Nu există dubii că locul sintezei anticorpilor se află în ribozomi, de unde prin RE sînt expulzați în spațiul extracelular sau, alteori, se stochează în interiorul celulei. În cazul cînd sinteza anticorpilor este accelerată, iar expulzarea insuficientă, acumularea lor excesivă provoacă destinderea și apoi explozia plasmocitului cu împrăștierea anticorpilor.

În afară de RE, mitocondrii și ribozomi, plasmocitul mai conține numeroase organite (centrozomul, aparatul Golgi, lizozomii etc.), care însă nu fac obiectul descrierii de față.

Se cere făcută o mențiune în legătură cu lizozomii, și anume că ei sînt adevărate rezervoare de fermenți capabili să distrugă proteinele (fermenți proteolitici). De aceea ei sînt bine izolați în interiorul celulei în niște pungi care au un fel de membrană proprie. Dacă, dintr-un motiv sau altul, sînt împrăștiați în conținutul celulei, ei pot provoca liza (descompunerea) celulei.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul X

în care facem cunoștință cu atotputernicul ADN și cei trei ARN.

Anticorpii sînt substanțe proteice sintetizate de acizii nucleici. Materialul de bază pentru sinteza lor o formează cei 20 de aminoacizi (AA) aduși odată cu alimentele sau sintetizați în celulele organismului. Din acești 20 de AA sînt sintetizate toate proteinele organismului. Ceea ce deosebește însă o proteină de alta este atît numărul de AA care intră în compoziția ei, cît și ordinea în care aceștia se succed în lanțul lung al moleculei de proteină. Fiecare tip de proteină și, respectiv, de anticorp (care este tot o proteină) are o anumită ordine de aranjare a AA. Ordinea în care sînt aranjați cei 20 de AA în structura anticorpului este controlată de către acidul dezoxiribonucleic (ADN), care constituie punctul de plecare în procesul de sinteză a proteinelor, în general, și a anticorpilor, în special. ADN-ul se găsește numai în nucleu și numai în cromozomi[1]). În cromozomi, ADN-ul se află numai în partea lor centrală, adică în zona în care sînt localizate cistromele, care par să fie locul în care se găsesc genele. Molecula de ADN este extrem de lungă (aproximativ 2 m) și formată dintr-o succesiune de patru nucleotide care se repetă monoton în toată lungimea moleculei. Se apreciază că în compoziția unei molecule de ADN intră aproximativ 20 000 de nucleotide.

Un nucleotid este compus din trei grupuri de substanțe diferite: o bază, un zahăr (hidrocarbonat) și o grupare fosfat. Hidrocarbonatul și gruparea fosfat sînt identice în toate cele patru nucleotide și constituie „coloana vertebrală" a acestora. De această coloană vertebrală se atașează baza respectivă, specifică fiecărui nucleotid în parte. Cele patru baze diferite sînt: guanina (G), citozina (C), adenina (A) și timina (T). Nucleotidele ce rezultă din atașarea bazei la scheletul format din hidrocarbonat-fosfat sînt: acidul guanilic, acidul citidilic, acidul adenilic și acidul timidilic (fig. 28).

După cercetări îndelungate, tînărul biochimist american J.D. Watson și englezul F.H.C. Crick au ajuns la concluzia că molecula de ADN are aspectul unei scări în spirală, în care treptele sînt formate din nucleotide unite complementar prin punți de hidrogen, iar balustradele sînt formate din grupări fosfat-hidrocarbonat. În realitate, acest aspect spiralat al moleculei de ADN este dat de unirea a două șiruri de ADN. Legăturile dintre baze se fac întotdeauna într-o anu-

[1] Cuvîntul derivă de la grecescul cromo = culoare.

Scanned with OKEN Scanner

mită ordine, și anume între citozina de pe un șir și guanina de pe celălalt (C-G) și între timină și adenină (T-A). Aceste perechi, care se privesc față în față și fac legătura între cele două lanțuri paralele și în spirală ale nucleotidului, se numesc baze complementare (fig. 29). Fiecare șir al spiralei este de fapt imaginea inversată a celuilalt. (fig. 30).

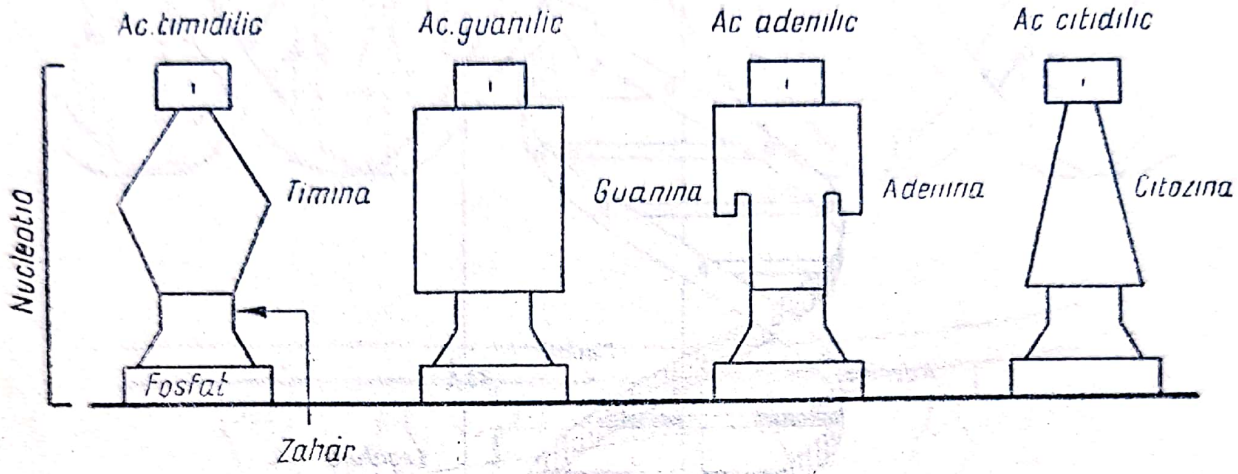


Fig. 28 — Structura nucleotidelor ce participă la formarea acidului dezoxiribonucleic (ADN).

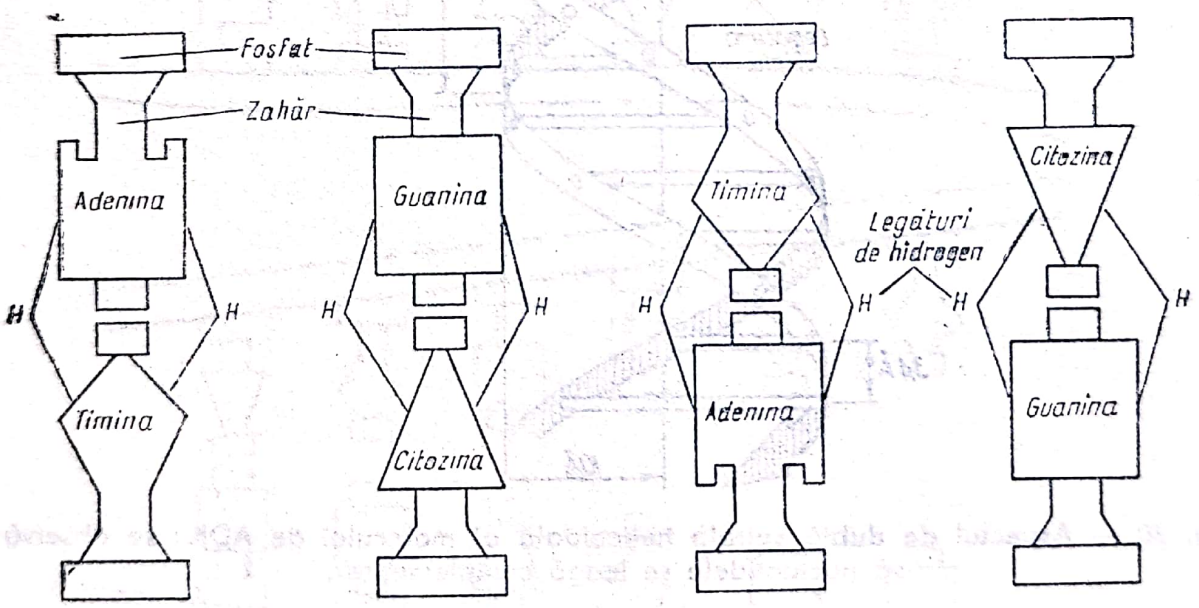


Fig. 29 — Legăturile complementare între nucleotidele ce intră în structura ADN.

ADN-ul formează materialul genetic, adică concentrează în structura lui întregul bagaj de informații capabile să fie transmise ereditar (din generație în generație). Informațiile condensate în ADN sînt localizate de fapt în genele cromozomilor. O genă este numai o porțiune din

Scanned with OKEN Scanner

molecula de ADN şi conţine cîteva sute de nucleotide. Fiecare genă controlează un segment din proteina sintetizată în celulă. În cazul plasmocitului sintetizator de anticorpi, o genă controlează un lanţ polipeptidic. Prin control înţelegem modul în care aminoacizii se aranjează în polipeptid sub acţiunea genei respective.

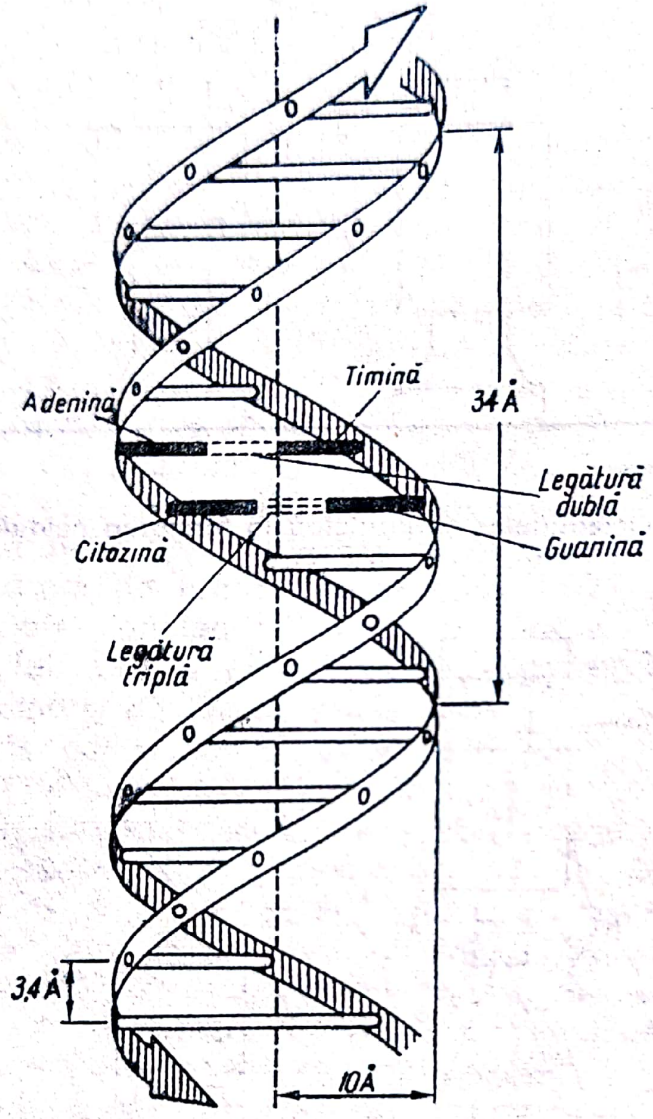


Fig. 30 — Aspectul de dublă spirală helicoidală al moleculei de ADN; se observă că nucleotidele se leagă complementar.

Conformaţia spaţială a moleculei de ADN sub forma de dublă spirală, propusă de Watson şi Crick, explică – printre altele – două însuşiri esenţiale ale ADN: marea sa stabilitate şi mecanismul de duplicare.

Prin mecanismul duplicării, molecula de ADN se despiralează. Şirurile de nucleotide devin paralele pe un singur plan (ca şinele de cale

Scanned with OKEN Scanner

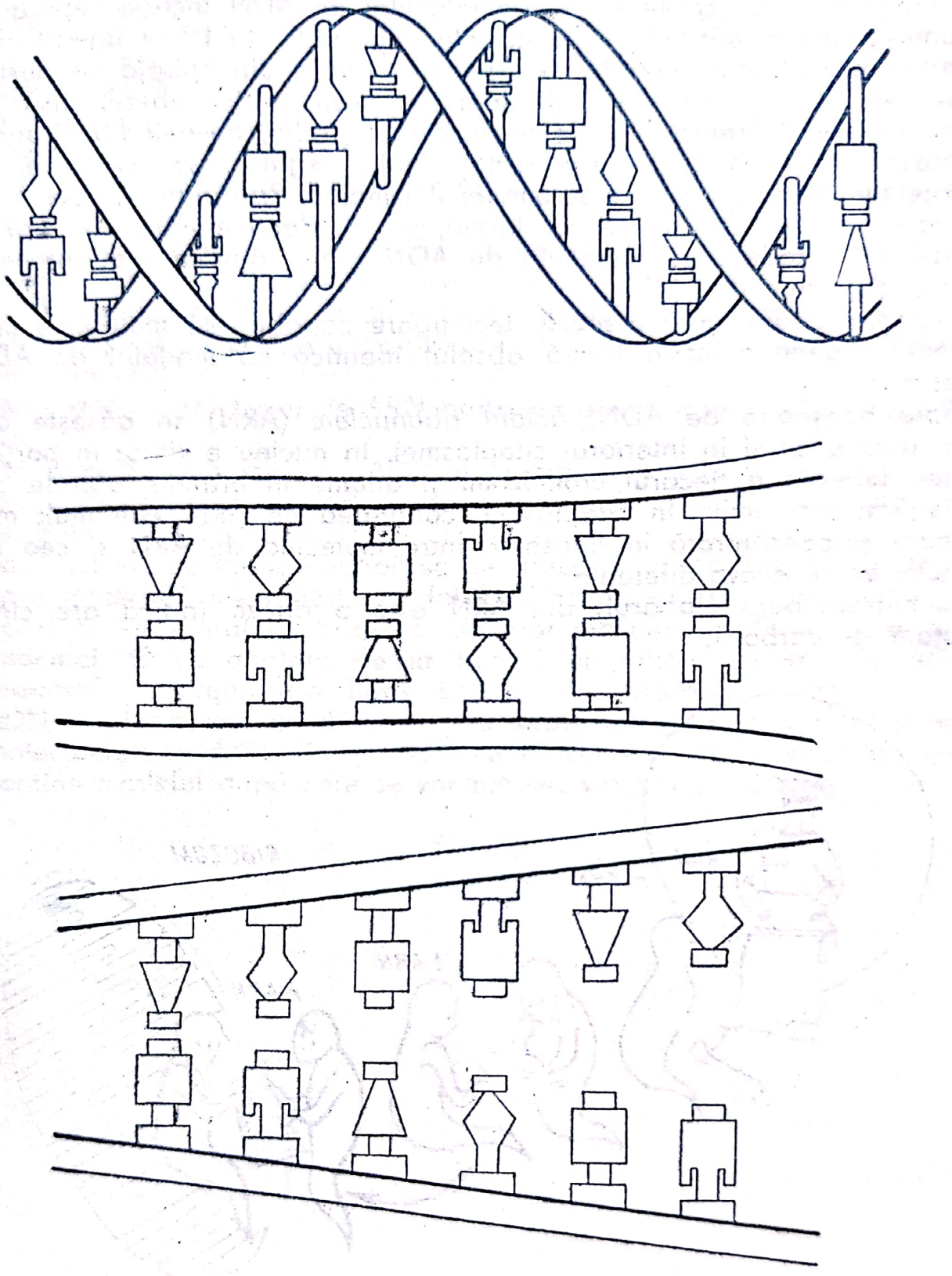


Fig. 31 — Mecanismul duplicării moleculei de ADN cu despiralarea și separarea șirurilor de nucleotide.

Scanned with OKEN Scanner

ferată) și la un capăt al macromoleculei de ADN începe separarea unui șir de celălalt. Cu alte cuvinte, legăturile de H ce uneau cele două baze complementare ale fiecărei trepte din spirală se desfac și cele două șiruri de ADN identice devin astfel libere, însă nu pentru multă vreme. Fiecare nucleotid al șirului, devenit liber, poate atașa un nucleotid corespunzător. Noile legături se vor face, se înțelege, după modelul macromoleculei-mamă. Prin urmare, cele două molecule de ADN ce se vor forma, vor fi identice între ele, dar și identice totodată cu molecula de ADN-mamă din care au provenit prin duplicare (fig. 31).

Fenomenul duplicării creează deci tipare capabile să multiplice materialul genetic într-o formă absolut identică cu modelul de ADN primar.

Spre deosebire de ADN, *acidul ribonucleic* (ARN) se găsește atît în nucleu cît și în interiorul citoplasmei. În nucleu e situat în porțiunea laterală a fiecărui cromozom, și anume în brațele laterale ale fiecărui cromomer. În citoplasmă, cantitatea de ARN este mult mai mare și concentrată în ribozomi. Între molecula de ARN și cea de ADN există cîteva diferențe:

— hidrocarbura (zahărul) din ARN este o riboză (adică are cinci atomi de carbon);

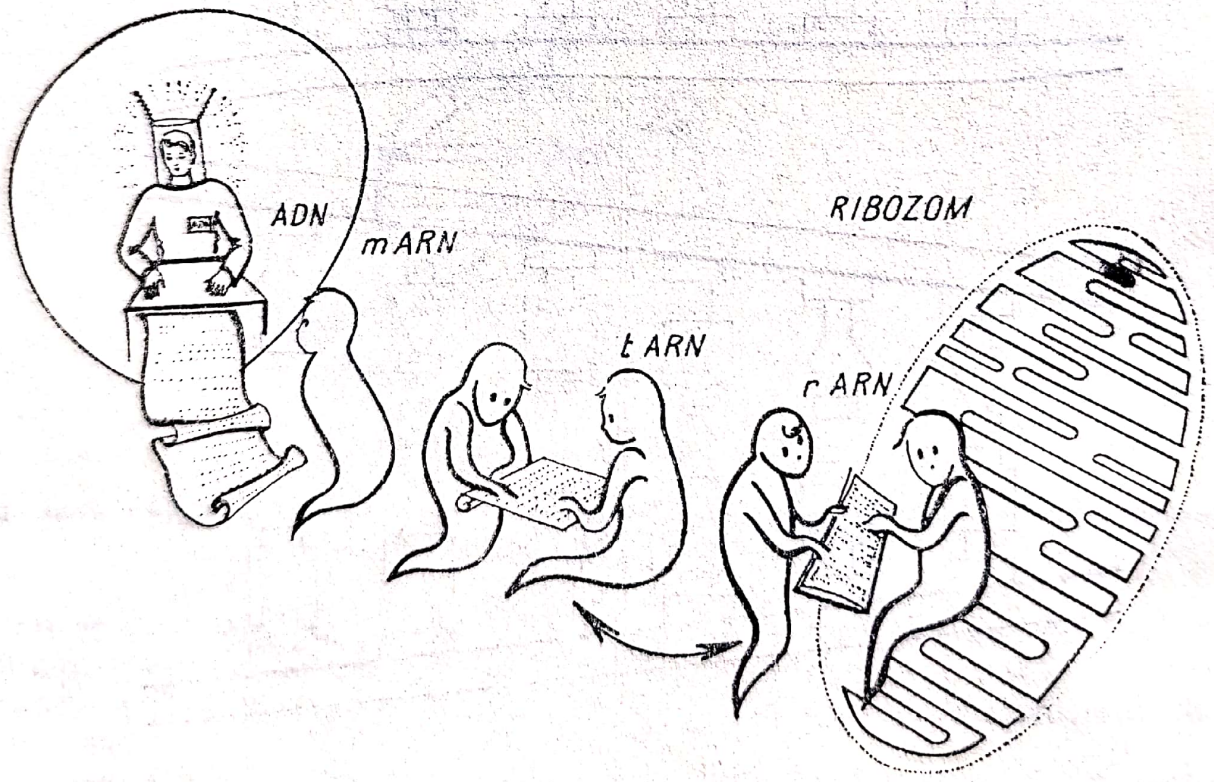


Fig. 32 — Cei tre frați ARN: mesager, de transfer și ribozomial.

Scanned with OKEN Scanner

– în locul timinei din ADN, ARN-ul conține uracil;
– ARN-ul este format dintr-o singură linie continuă și dreaptă în care ordinea de succesiune a nucleotidelor este mai puțin rigidă decît la ADN.

În urma unor riguroase metode de identificare au fost descoperite pînă în prezent trei tipuri de ARN:
– mesager sau de informație (mARN) – copiază informația genetică de la ADN;
– solubil sau de transfer (tARN) – transportă aminoacizii la nivelul ribozomilor, locul sintezei proteice;
– ribozomal (rARN) – se găsește în interiorul ribozomilor și ar avea rolul să pună în ordine definitivă materialul proteic adus pe bucățele de către tARN.

Toate aceste trei tipuri de ARN participă direct la sinteza anticorpilor (fig. 32).

Așa cum am mai afirmat, ADN-ul păstrează în structura sa moleculară tiparele pentru sinteza a mii de tipuri de proteină și, evident, și de anticorpi. Mai mult decît atît: ADN-ul este suportul genetic, tiparul cu mii de forme capabil să fie transmise urmașilor. El constituie baza materială a eredității și, dat fiind că are o putere atît de mare, poate fi considerat un adevărat dictator ale cărui ordine se execută întocmai. Orice abatere de la tiparul disciplinei impuse de ADN înseamnă dezorganizare, haos, boală, degenerare și moarte.

ADN nu ia parte direct la sinteza proteinelor. El transmite numai moleculelor de ARN din vecinătatea cistromelor codul genetic, care conține modelul după care se vor fabrica viitoarele proteine.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XI

în care se dovedește încă o dată că cele mai mari lucruri sînt de fapt foarte simple și... că tot ceea ce este viață ascultă de un singur și universal ordin: acela al codului genetic!

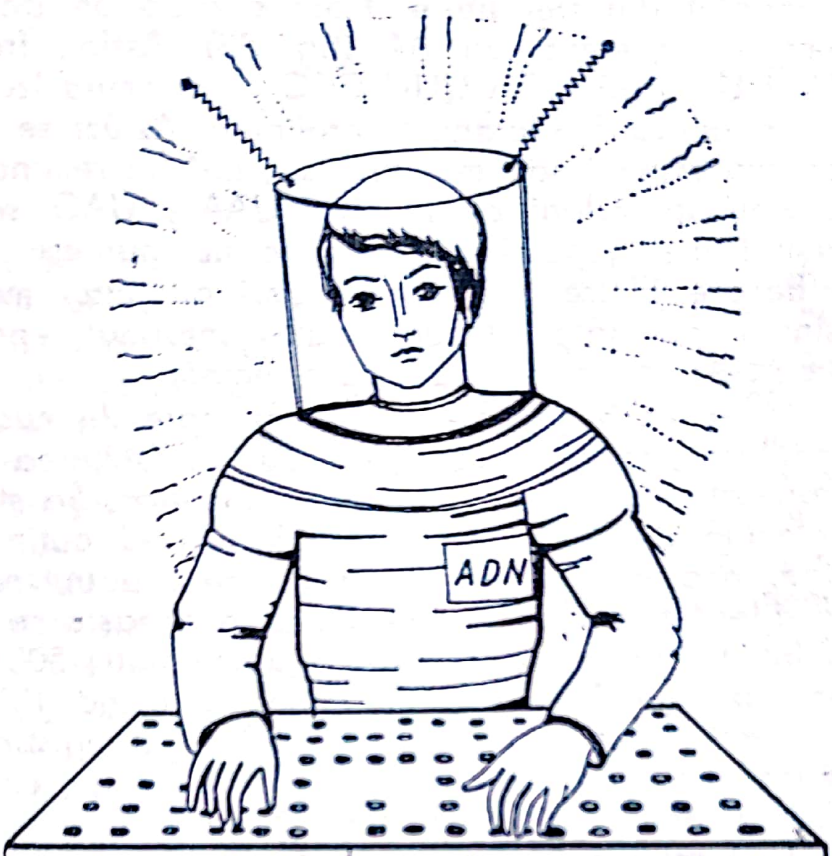
Pornind de la raționamente matematice și fizice George Gamow, profesor de fizică teoretică la Universitatea „G. Washington", emite primul ipoteza că în macromolecula acizilor nucleici e codificată biochimic informația genetică necesară sintezei moleculelor proteice. Gamow are meritul de a fi introdus termenul de „cod genetic" pe care îl definește drept relația existentă între cele patru nucleotide dintr-un lanț de ADN și cei 20 de AA din care se fabrică majoritatea proteinelor. Fără îndoială că nu toate teoriile propuse de el în 1954 în legătură cu codul genetic au fost conforme cu realitatea. Cercetările ulterioare au dovedit că unele din supozițiile sale sînt contrazise de realitatea biologică.

Gamow compară teoretic macromoleculele de ADN (care conțin patru tipuri de nucleotide ce se pot succeda într-o infinitate de moduri) cu molecula proteică în compoziția căreia intră aproximativ 20 de tipuri de AA, care de asemenea se pot succeda într-un număr infinit de posibilități. Dacă nucleotidul codifică cele 20 de tipuri de AA, este evident că un singur tip de nucleotid nu poate face codificarea; nici două nucleotide nu pot face acest lucru, întrucît numărul total de combinații posibile ale nucleotidelor luate cîte două este mai mic decît numărul total al AA ($4 \times 4 = 16$). Așa ajunge Gamow la concluzia că numai combinații de trei nucleotide pot codifica toți cei 20 de AA, deoarece numărul combinațiilor realizate este mai mare decît numărul AA ($4 \times 4 \times 4 = 64$).

Se trage concluzia că un grup de trei nucleotide formează o unitate în lanțul lung polipeptidic al ADN-ului care codifică un AA. Acest triplet de nucleotide a fost denumit ulterior „codon". Experiențele ulterioare au dovedit justețea acestei presupuneri. Într-adevăr, numărul total al tripletelor posibile conform calculelor de combinare este $4^3 = 64$. Cum nu sînt de codificat decît 20 de AA, 20 de codoni ar fi suficienți; restul de 44 constituie „rezerve de codoni" (doi sau trei codoni putînd codifica același AA) sau au altă funcție.

Dacă am presupune că bazele azotate sînt semnele unui alfabet

Scanned with OKEN Scanner



Aminoacizii	Codonii din moleculele de ARN			
Alanina	CCG	UCG	ACG	
Arginina	CGC	AGA	UGC	CGA
Asparagina	ACA	AUA	ACU	
Acidul asparaginic	GUA	GCA	GAA	
Cisteina	UUG			
Acidul glutamic	GAA	GAU	GAC	
Glutamina	AAC	AGA	AGU	
Glicina	UGG	AGG	CGG	
Histidina	ACC	ACU		
Izoleucina	UAU	UAA		
Leucina	UUG	UUC	UCC	UUA
Lizina	AAA	AAU		
Metionina	UGA			
Fenilalanina	UUU	CUU		
Prolina	CCC	CCU	CCA	CCG
Serina	UCU	UCC	UCG	ACG
Treonina	CAC	CAA		
Triptofanul	GGU			
Tirozina	AUU			
Valina	UGU	UGA		
Codonii „stop"	UAA	UAG		

Fig. 33 — Atotputernicul ADN și codul genetic.

Scanned with OKEN Scanner

format din patru litere (A, G, C și U) [1], un cuvînt din codul genetic ar fi format invariabil din trei litere. Fiecare grup de trei litere, deci fiecare cuvînt, ar însemna un AA (fig. 33). Astfel, fragmentul de triplete: UAU-UUG-AAA-UGA-UUU-CCC ar însemna izoleucină, leucină, lizină, metionină, fenilalanină, prolinină. Astăzi se cunosc toate tripletele care corespund sau mai precis „știu" să recunoască fiecare AA în parte. Anumiți codoni, ca de pildă UAA și UAG, servesc pentru a marca sfîrșitul unei gene și de aceea se mai numesc „stop".

Așadar, pe fiecare dintre cele două benzi ale unei macromolecule de ADN sînt înregistrate (înmagazinate) informații privind modul cum se succed AA dintr-o moleculă de proteină.

Macromolecula de ADN conține un număr mare de nucleotide. Modificarea secvenței acestor nucleotide dă posibilitatea să se înregistreze o cantitate imensă de informație genetică. Se știe, de pildă, că macromolecula de ADN este formată din cel puțin 10^4 perechi de nucleotide, așa încît posibilitatea ca cele patru nucleotide să se succeadă diferit este foarte mare. Dacă la aceasta se mai adaugă și faptul că într-un plasmocit se găsesc aproximativ 500 000—600 000 de macromolecule de ADN (fiecare moleculă avînd 10^4 perechi de nucleotide), vom înțelege că posibilitățile de înregistrare a informației genetice codificate ale unui plasmocit sînt practic nelimitate.

O altă supoziție, emisă prin deducție logică de Gamow și care s-a dovedit a fi valabilă, este universalitatea codului genetic. Rezultă că pentru toate viețuitoarele, de la alga unicelulară pînă la om, un anumit codon trebuie să însemne în codul genetic, întotdeauna același AA. Iată deci cum natura scrie cu numai patru litere, nesfîrșita carte a vieții!

---

[1] Fiecare inițială a codonilor corespunde unei baze azotate dintr-un nucleotid: A=adenină, C=citozină, G=guanină, U=uracil.

Scanned with OKEN Scanner

care ne uimește prin precizia, viteza și perfecțiunea cu care lucrează angrenați ADN-ul și ARN-ul pentru a fabrica proteina vieții.

Închis în nucleu ca într-o inexpugnabilă cetate, în centrul cromozonului, puternicul ADN este în permanență informat de necesitățile în proteine pe care le reclamă celula și implicit organismul. Informațiile vin și ordinele pleacă în continuu. Acești mesageri neobosiți care se grăbesc să ducă și să îndeplinească cu prețul vieții lor ordinele ADN-ului sînt mARN. Transmiterea ordinului constituie prima treaptă în complicatul proces de fabricare a proteinelor. mARN va prelua de la ADN ordinul și totodată modelul proteinei ce urmează să fie fabricată. mARN-ul va trebui să-l înțeleagă și să-l memorizeze, deci îl va transcrie; din acest motiv preluarea informației de către ARN de la ADN a fost numit *transcripție*.

Acest proces începe abia după ce ADN-ul a suferit cîteva modificări, și anume transformarea moleculei în linie dreaptă și duplicarea macromoleculei de ADN. Uneori, cînd necesitățile în proteine nu sînt prea mari, „netezirea" și duplicarea ADN-ului se face numai pe o mică porțiune și nu pe toată lungimea sa. Astfel, nucleotidele de pe fiecare ramură sau numai de pe una singură devin capabile să accepte baze complementare „parteneri", cu care vor încerca să refacă, după un model riguros, molecula înjumătățită a ADN-ului. ARN-ul mesager oferă bazele complementare pe locurile vacante din jumătatea de ADN (fig. 34).

Astfel codul, adică ordinea în care se succed nucleotidele conținute în molecula de ADN, este transcris în molecula de mARN. Deoarece ambii acizi nucleici au o structură similară, „limbajul" folosit în transcrierea codului este același și numai alfabetul diferă puțin. În acest alfabet de patru litere, diferența constă în aceea că în locul timinei din molecula de ADN există uracilul în cea de mARN. În transcrierea codului genetic, litera „timină" este deci înlocuită cu litera „uracil"; în rest se utilizează același alfabet în care cele patru litere se succed într-o ordine prestabilită. Lipirea bazelor complementare oferite de ARN-ul mesager se face după modelul impus de ADN, ceea ce înseamnă că în dreptul guaninei din ADN se atașează totdeauna citozina din mARN, iar în dreptul timinei se alătură adenina. Molecula de ARN conține uracil în locul timinei; de aceea uracilul din ARN se atașează totdeauna adeninei din ADN.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel sînt create noi molecule de ARN care conțin codul genetic primit de la ADN. Cu alte cuvinte, în aceste noi molecule de ARN, ordinea succesiunii celor patru nucleotide a fost ordonată de ADN-ul cromozomial. De felul în care se succed cele patru nucleotide din molecula de ARN mesager va depinde tipul de proteină sintetizată în citoplasmă.

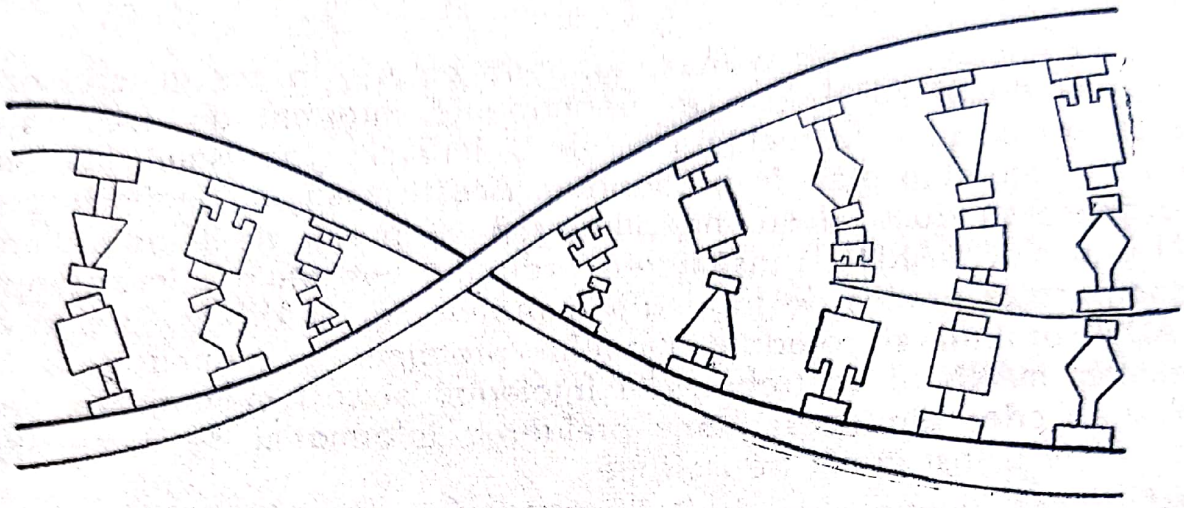


Fig. 34 — Transcripție economică.

mARN astfel „tipărit", migrează din nucleu spre citoplasmă în căutarea uzinelor ribozomiene, locul unde acest tipar va fi multiplicat. Se știe că ribozomii sînt locul unde se fabrică proteinele specifice celulei respective. Uneori lungimea unui mARN, care constituie modelul viitoarei proteine, este mult mai mare decît diametrul unui singur ribozom. Astfel, un mARN poate ajunge pînă la 1 500 Å [1], pe cînd diametrul unui ribozom este de numai 230 Å. Or, se știe că ribozomul trebuie să primească modelul adus de mARN pe toată lungimea pentru a-l putea „fotografia" astfel ca această imagine să fie recitită de către ARN-ul transportor. Problema se rezolvă astfel: lanțul ribozomial „aliniază", unind pe toată lungimea lui, un număr corespunzător de ribozomi care vor constitui un agregat de ribozomi numit poliribozomi sau polizomi.

În poliribozomi aceste uzine de fabricat proteine și evident anticorpi, sosesc ca materii prime AA ajunși în citoplasma celulei prin pinocitoză sau altfel. De fapt acum începe adevărata sinteză a polipeptidelor, proces foarte complicat, alcătuit din mai multe etape. Prima etapă o formează activarea AA ce vor intra în uzina poliribozomială. În etapa următoare se realizează transferul AA activați la ARN-ul

[1] Å = unitate de măsură reprezentînd a 10.000.000-a parte dintr-un milimetru.

Scanned with OKEN Scanner

transportor. Transferul, ca și activarea, se face cu ajutorul unor enzime. De regulă, fiecare AA activat va fi transferat de un singur ARN-t capabil de a-l recunoaște, sau chiar de mai mulți, întrucît numărul ARN-t este de aproximativ 60, în timp ce numărul AA care trebuie transportați nu depășește 20. În sfîrșit, ultima etapă este asamblarea AA în lanțuri lungi de polipeptide la nivelul poliribozomilor

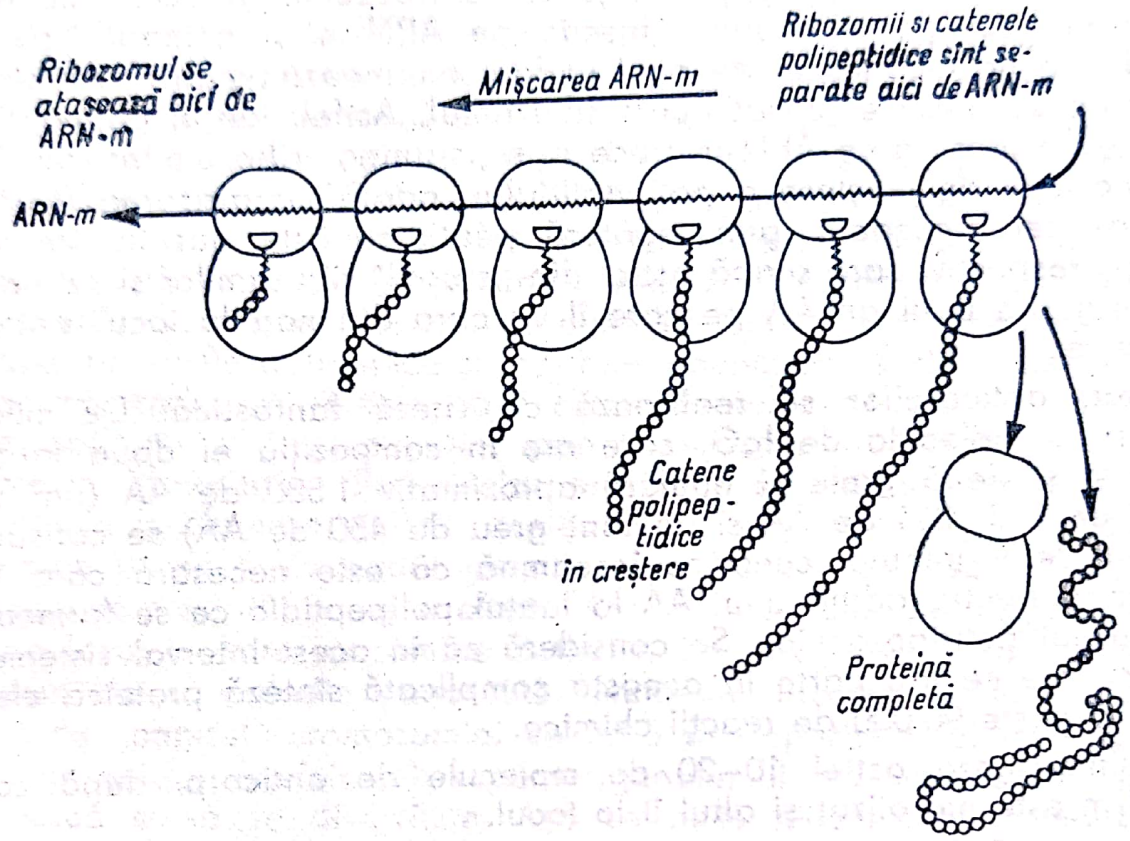


Fig. 35 — Reprezentarea schematică a funcționării poliribozomului și sintezei proteice.

Deși constituie un ansamblu morfofuncțional, ribozomii și molecula de ARN-m sînt animați de o mișcare relativă și opusă ca sens la unul față de celălalt, mișcare imprimată de ARN-t. Pe măsură ce acesta adaugă la lanțul de polipeptide un AA, ribozomul trece peste un grup de trei nucleotide din ARN-ul mesager. În tot acest timp, ARN-t aleargă ca albinele la stup la și de la ribozomii încărcați cu AA, pe care-i transferă la suprafața complexului reprezentat de ribozomi — ARN-m. La nivelul acestui complex, se realizează cu ajutorul codului genetic purtat de ARN-m, recunoașterea diferiților ARN-t și a AA pe care ei îi aduc la ribozomi.
După cum se știe, ARN-m poartă o succesiune de triplete de nucleotide (codoni) care recunoaște și cuplează temporar tripletele complementare (anticodoni) din ARN-t. De exemplu, dacă pe o anumită

Scanned with OKEN Scanner

porțiune a ARN-ului mesager se află codonul CUA (adică citozină-uracil-adenină), el va recunoaște anticodonul (tripleta complementară) GAU (guanină-adenină-uracil) din molecula de ARN-t. Acest ARN-t transportă conform codului genetic AA leucină.

După recunoașterea ARN-t și a AA respectiv, adică după recitirea lor (translație), ARN-t eliberează AA transportat de el. Acesta se plasează pe lanțul polipeptidic țesut de ribozomi. În acest moment, ribozomii sar peste codonul înscris pe ARN-m și așteaptă ca alt ARN-t să fie recunoscut de noul codon ce urmează pe lanțul ARN-m și pe care se găsește plasat acum ribozomul. Astfel, lanțul polipeptidic crește pe măsură ce ARN-m trece prin „strunga" ribozomilor (fig. 35). În procesul de creștere a polipeptidului, adată cu atașarea fiecărui AA de cel precedent, prin legătură peptidică este pus în libertate ARN-t respectiv, care scapă astfel din „stupul" ribozomilor și „zboară" în căutarea unui alt AA pe care îl va cără din nou la locul sintezei proteice.

Sinteza anticorpilor se realizează cu viteză fantastică. De pildă, pentru o moleculă de IgG, care are în compoziția ei două lanțuri ușoare și două grele și numără aproximativ 1 330 de AA (un lanț ușor de 213—214 de AA și un lanț greu de 450 de AA) se consumă în jur de 9 minute, ceea ce înseamnă că este necesară cam 1/2 secundă pentru adiția unui AA la lanțul polipeptidic ce se formează la nivelul poliribozomilor. Se consideră că în acest interval sistemele enzimatice ce iau parte la această complicată sinteză proteică efectuează peste 90 000 de reacții chimice.

Se sintetizează astfel 10—20 de molecule de anticorp, după care ARN-m este hidrolizat și altul îi ia locul.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XIII

în care se rezumă actul de naștere a anticorpilor și se enumeră factorii care contribuie la creșterea sau scăderea producției de anticorpi.

Am văzut că modul de formare a anticorpilor depinde, cel puțin la început, de prezența antigenului în organism, și anume de prezența lui în locul unde se formează anticorpii. Deci odată pătruns în organism, antigenul, în funcție de natura lui și de locul de pătrundere, este fixat pe sistemul reticuloendotelial și fagocitat de marcofag. În acest prim laborator intracelular, antigenul este prelucrat, adică desfăcut cu ajutorul fermenților intracelulari în părțile componente, „fotografiat". Cu această ocazie se constată care din segmentele lui sînt capabile să fie antigenice și mai ales imunogenice, deci capabile să producă anticorpi. Aceste părți sînt reținute, analizate, iar informațiile obținute sînt prezentate, prin intermediul superantigenului, limfocitelor. Majoritatea limfocitelor prin fața cărora defilează antigenul rămîn indiferente; numai acelea dintre ele care conțin în tainițele cromozomilor lor codul genetic, capabil să recunoască antigenul ce i se prezintă, acceptă oferta. Antigenul găsește pe membrana acestuia locul în care va rămîne definitiv. Ca și cum ar fi fost trezit din somn de o melodie cunoscută, limfocitul începe să se agite. Aportul de „capital" cromozomial ce intră în depozitele lui genetice odată cu acidul nucleic al superantigenului îi dă imbold să se înmulțească și să se diversifice. Așa se nasc plasmocitele, nepoții și chiar strănepoții limfocitului care a recunoscut antigenul. Ei au tot ce le trebuie pentru a da naștere anticorpilor strict specifici antigenului în cauză.

De acum inainte sistemul imunoformator este capabil, chiar și fără să mai aibă în față modelul antigenic respectiv, să fabrice anticorpii specifici. Această producție de anticorpi va continua chiar după ce celulele care au luat parte la informarea amănunțită asupra structurii antigenului au murit demult. Informația asupra configurației agresorului a fost transmisă generațiilor viitoare iar acestea sînt în stare să fabrice anticorpi, strict după modelul primit.

Se înțelege deci că anticorpii iau naștere prin colaborarea strînsă între cel puțin trei tipuri de celule: macrofagul, limfocitul și plasmocitul.

Intervalul de timp care se scurge între pătrunderea antigenului în organism și începutul producției de anticorpi este cam de 7—14

Scanned with OKEN Scanner

zile, dar s-au citat cazuri cînd producția de anticorpi a început mult mai repede. Este de fapt timpul necesar pentru ca antigenul să fie prelucrat de macrofag, sub formă de superantigen, să fie predat limfocitului iar acesta, sub imboldul primit, să înceapă multiplicarea și diversificarea lui pînă la plasmocitul producător de anticorpi. În momentul cînd din celula-mamă (limfocitul care a recunoscut

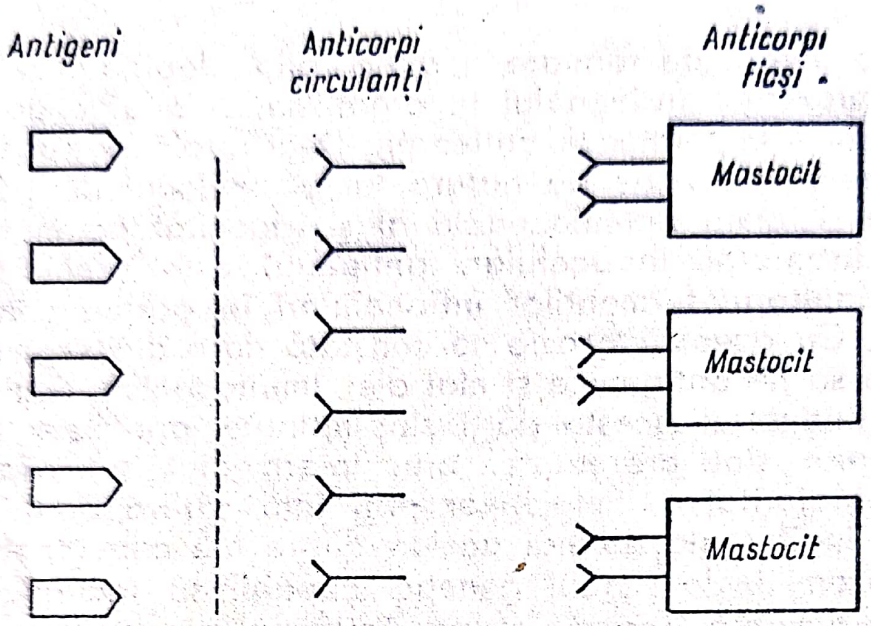


Fig. 36 — Anticorpi circulanți, anticorpi ficși.

forma antigenului în codonii săi) s-a născut o familie de plasmocite ce a preluat datele despre antigenul „agresor", fabricarea „pe scară largă" a armelor de apărare (anticorpii) este pusă la punct și nu așteaptă decît un ordin, ordinul declanșat de o nouă pătrundere a antigenului cauzal în organism. Acest al doilea stimul antigenic declanșează o reacție puternică de eliberare de anticorpi specifici antigenului pentru care au fost fabricați, pentru că organismul este „înarmat" pînă-n dinți.

După locul unde se găsesc, anticorpii se împart în anticorpi circulanți (în sînge, în limfă) sau ficși — pe celulă sau în interiorul ei (fig. 36).

Formarea și eliberarea anticorpilor depind de foarte mulți factori. Unii dintre ei țin de individ (sînt indivizi care se nasc cu hipo- sau agamaglobulinemie, adică cu imposibilitatea de a fabrica globuline), alții lipsiți timp îndelungat de proteine, deci și de vitamine, iar alții cu tulburări endocrine, vor fabrica, evident, mai greu anticorpi. Formarea anticorpilor este influențată într-o largă măsură de natura antigenilor (de puterea lor antigenică și mai ales de imunogenitate), de locul de pătrundere a antigenelor, precum și ritmul lor de ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrare. În funcție de locul de pătrundere a antigenului, organismul poate răspunde sau nu prin formare de anticorpi și tot de locul de pătrundere a antigenului în organism, depinde natura anticorpilor: liberi — circulanți — sau ficși — celulari.
Sînt cunoscuți ca deprimanți ai formării anticorpilor: razele roentgen, azotiperita, preparatele cu cortizon. Acestea au acțiune toxică sau de inhibare a creșterii și înmulțirii celulelor, stînjenesc dezvoltarea, maturarea și multiplicarea celulelor imunocompetente și implicit formarea anticorpilor.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XIV

în care se descrie cum se unește antigenul cu anticorpul corespunzător, ce rezultă din această unire și în care se întîlnește pentru prima dată termenul de alergie.

Am amintit că între primul contact dintre organism și antigen și apariția anticorpilor se scurg cam 7—14 zile. Acest timp este necesar pentru fixarea, descompunerea, studiul și fotografierea în memoria genetică a antigenului, ca și pentru formarea anticorpilor în plasmocit și eliberarea lor. Din acest moment, și pe măsură ce se nasc tot mai multe plasmocite ce dețin acest cod (tipar) informativ, titrul anticorpilor crește continuu. Un al doilea contact face plasmocitele să elibereze în masă anticorpii deja pregătiți, dar acest nou contact constituie totodată un nou stimul pentru fabricarea de noi anticorpi. Al treilea și al patrulea contact cu antigenul reprezintă de fapt stimuli repetați care fac să crească progresiv titrul anticorpilor. Creșterea progresivă a anticorpilor va continua așa pînă cînd aceștia vor atinge un prag maxim, după care orice stimul antigenic va rămîne fără răspuns (fig. 37).

Finalul actului pentru care sînt fabricați anticorpii înseamnă blocarea antigenului care a influențat formarea lor.

Această unire strict specifică a antigenului cu anticorpul are o serie de particularități, și anume:

— ea poate avea loc atît în organismul viu cît și în afara lui; *in vitro* unirea între antigen și anticorp a putut fi pusă în evidență prin reacții de precipitare, floculare, aglutinare, reacții vizibile și cu ochiul liber;

— dacă peste acești anticorpi se pune un antigen de altă natură, unirea nu se mai produce; deci reacția antigen-anticorp are specificitate strictă; la fel se întîmplă dacă peste antigen se pune o altă categorie de anticorpi;

— legătura dintre antigen și anticorp, spre deosebire de reacțiile chimice obișnuite, se face în orice proporție. Există o zonă de așa-zisă echivalență, unde această unire are loc fără exces de antigene sau anticorpi. Această maleabilitate a reacției este favorabilă organismului, întrucît cantitatea antigenului agresor nu poate fi prevăzută niciodată, după cum cantitatea de anticorpi fabricați împotriva acestui antigen ar putea fi insuficientă, dacă unirea lor s-ar face în proporții strict egale. Oricum, antigenele sînt blocate indiferent de

Scanned with OKEN Scanner

cantitatea lor sau a anticorpilor, ceea ce este evident avantajos pentru organism.

Pătrunderea inițială în organism a unui antigen este întotdeauna însoțită de formarea anticorpilor specifici, capabili să se unească cu antigenul care a incitat formarea lor. La o nouă pătrundere a aceluiași antigen, reacția organismului va fi diferită:

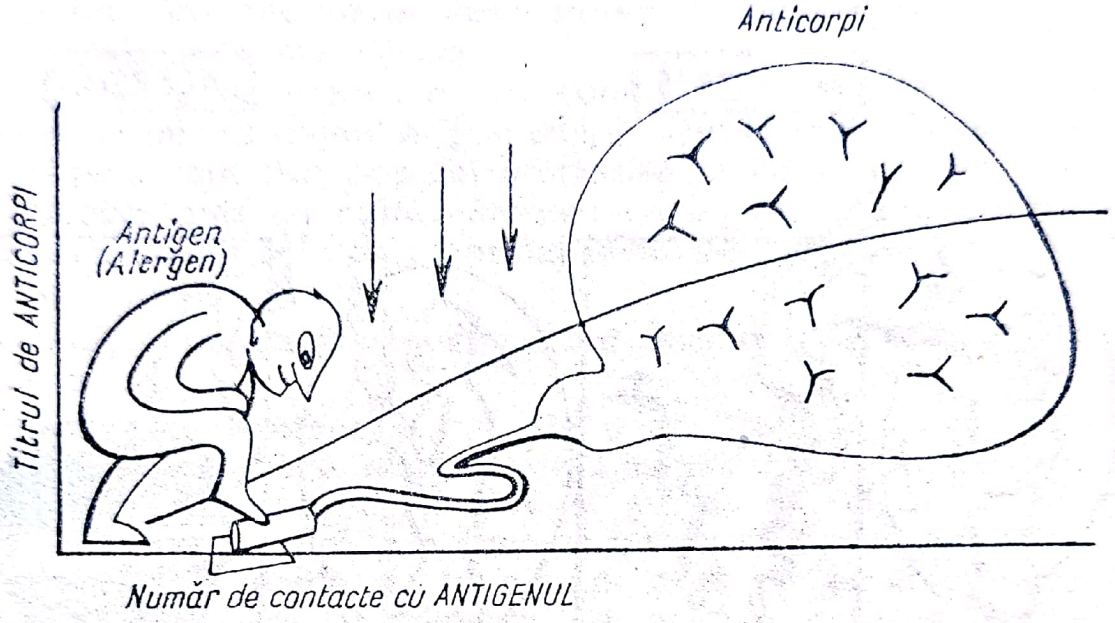


Fig. 37 — Reprezentare figurativă a contactelor repetate cu alergeni care fac să crească titrul anticorpilor.

— una din modalitățile de reacție, dealtfel normale, ale organismului este imunitatea. Ea conferă omului o stare de rezistență specifică împotriva antigenelor, de regulă microbi, cu care a venit anterior în contact. De foarte multe ori starea de imunitate nu se manifestă prin nici o reacție deosebită sau mai ales supărătoare din partea organismului; singura dovadă că în organism s-a petrecut ceva deosebit este faptul că omul nu mai contractează boala pentru care a primit antigenul respectiv (a fost vaccinat) sau cu care a venit în contact pe cale naturală;

— sînt situații, însă, cînd reintroducerea unui antigen în organism produce o reacție deosebită, zgomotoasă, manifestată prin tulburări diverse care se pot termina cu moartea individului. În opoziție cu profilaxia specifică [1], această stare a fost numită hipersensibilitate

[1] Prin aceasta înțelegem administrarea preventivă de anumite antigene microbiene (adică vaccinarea) cu scopul de a pregăti organismul pentru un nou contact cu antigenele capabile să producă boala. Vaccinul, de exemplu, conține un conglomerat antigenic format din microbii care pot provoca o anumită boală.

Scanned with OKEN Scanner

sau anafilaxie. Accentuăm că aceste manifestări nu sînt obligatoriu produse de un antigen de natură toxică, ci și de unul absolut anodin (polen, albuș de ouă, praf de casă etc.) (fig. 38).
Tulburările care apar de fiecare dată cînd organismul vine în contact cu același antigen declanșator sînt fie locale, fie generale, dar totdeauna aceleași; se înțelege, neplăcute, supărătoare pentru bolnav și cu trecerea timpului, din ce în ce mai zgomotoase.

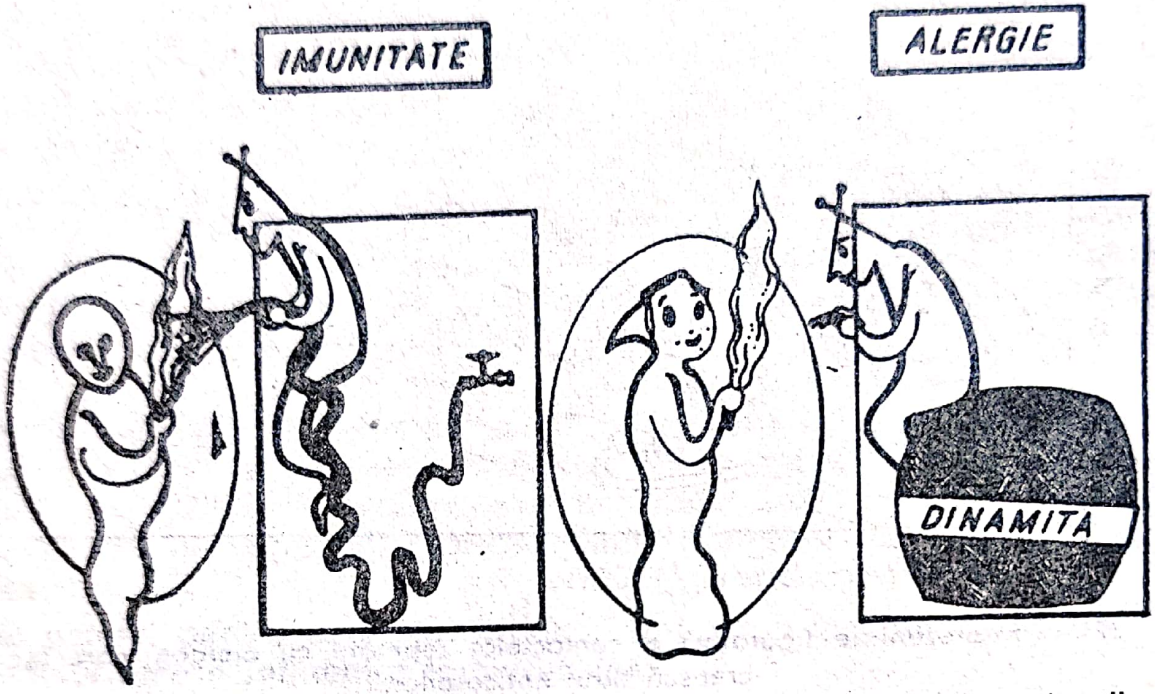


Fig. 38 — În funcție de felul diferit de a reacționa al anticorpilor cu antigenii, rezultă imunitatea sau alergia.

Observațiile de pînă acum ne permit să spunem că unirea antigenului cu anticorpul se poate solda cu două feluri de rezultate:
— unul obișnuit, comun majorității oamenilor, acela de neutralizare a antigenului nociv, cu efect de preîntîmpinare a bolii, de profilaxie, de imunitate și
— altul care produce un efect nedorit, o adevărată reacție neobișnuită din partea organismului. Această reacție a purtat mai multe denumiri (anafilaxie, hipersensibilitate etc.), pentru ca astăzi să fie desemnată prin termenul general de alergie [1].

---

[1] von Pirquet a fost primul care recunoscînd numitorul comun ce leagă imunitatea de hipersensibilitate, a folosit în 1905 acest termen, derivat din limba greacă (*allos* — devierea de la comportamentul normal).

unde se încearcă explicarea unei noțiuni noi: atopia, bolnavul atopic fiind asemănat cu un pistol încărcat.

Antigenele capabile să producă starea de alergie au primit denumirea de alergene sau alergeni.

Spre deosebire de imunitatea pe care o dau antigenele în general periculoase pentru organism (microbi, virusuri), alergia este provocată de antigene care sînt complet inofensive în mod obișnuit. Sînt însă oameni care prezintă particularitatea de a face reacții deosebite în contact cu aceste substanțe absolut inofensive, deci care se îmbolnăvesc de o boală alergică.

Predispoziția, transmisă ereditar, de a face o boală alergică a fost numită atopie.

De fapt ce se moștenește nu este o predispoziție, ci o genă din codul ce informează o secvență de aminoacizi denumiți polipeptidul primar. Acest polipeptid, produs al genei, participă într-un mod complex ducînd în final la o anumită trăsătură. Așa că nu este vorba de a moșteni o boală de la părinți; ceea ce se moștenește este modul de informare a polipeptidului care în anumite condiții de mediu duce la un răspuns neobișnuit. Polipeptidul primar este de fapt modelul imunoglobulinei E (IgE), care la atopici este mai crescută decît la restul populației. Astfel, IgE serică la subiecți atopici este de aproape 6 ori mai crescută decît la cei normali. Studiile făcute de noi prin dozare de IgE la familii de atopici au evidențiat cifre crescute de IgE serică chiar și la cei dintre membrii acestor familii care nu manifestau nici un simptom de boală alergică. Cercetările americanului de origine japoneză Ishizaka (1966–1967) au arătat că de fapt suportul imunologic al bolilor alergice îl constituie tocmai acest grup de imunoglobuline. IgE este anticorpul care, unindu-se cu alergenele la care este sensibil atopicul, declanșează manifestările bolii alergice.

Există familii în care 50% dintre membri suferă de boli alergice și familii în care aceste boli nu se întîlnesc. Statistici recente atestă că cca 10% din populația globului se naște cu amprenta atopiei. Evident, nu toți cei 4 milioane de copii care se nasc din părinți atopici sînt predispuși să facă o boală alergică. Se pot naște, dezvolta, comporta normal și pot muri la adînci bătrînețe, fără să fi suferit vreodată în viață de vreo boală alergică. În anumite condiții de mediu, ei pot prezenta boala alergică, mai repede sau în formă

Scanned with OKEN Scanner

mai gravă sau de mai lungă durată decît neatopicii. Copilul care moștenește această paradoxală modalitate de răspuns la anumite incitații antigenice din mediu a fost asemănat cu un pistol încărcat, cu glontele pe țeavă. Cît timp nimeni nu apasă pe trăgaci, pistolul nu declanșează și poate rugini fără să facă zgomot. E destul însă ca atopicul să intre într-un mediu în care alergenele sînt în exces

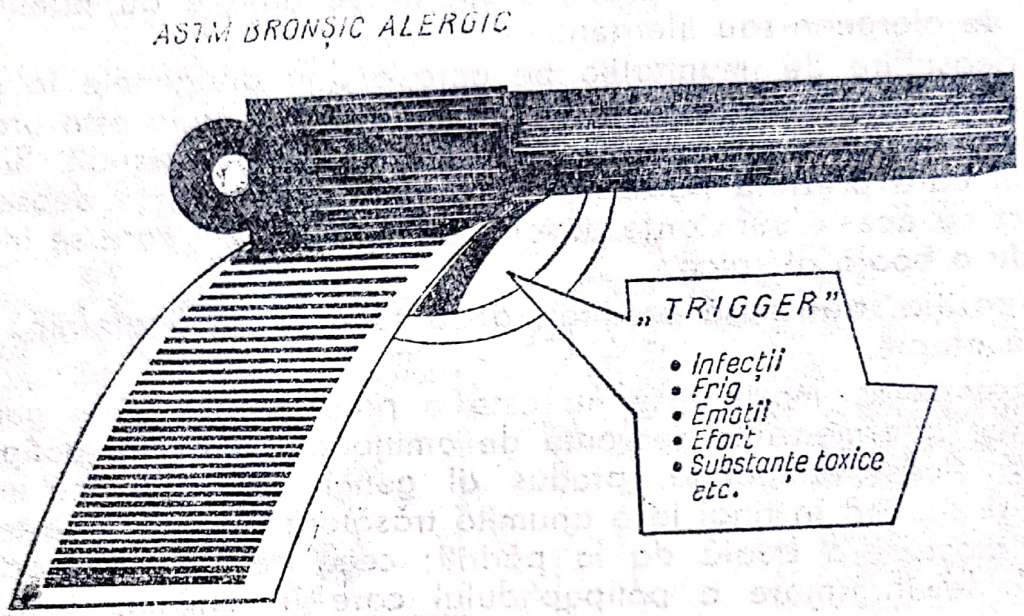


Fig. 39 — Atopicul seamănă cu un pistol încărcat cu glontele pe țeavă: dacă nu se apasă pe trăgaci, boala nu se declanșează.

sau ca sistemul lui imunoformator să fie suprasolicitat (de infecție și de alergene) și boala ascunsă se declanșează. Aceste cauze, care declanșează manifestările clinice la alergici, au fost denumite *trigger* (trăgaci). Nu este obligatoriu ca *trigger*-ul să fie un antigen; fumul, praful, frigul, căldura excesivă, emoțiile, efortul fizic, infecția, excesul de alergene etc. pot acționa ca *trigger*-i. Chiar dacă analizele de laborator pun în evidență terenul atopic, nu înseamnă neapărat că persoana respectivă este și bolnavă. Starea atopică poate rămîne toată viața ascunsă, dacă vreo cauză anumită nu vine să o scoată la suprafață. Dacă un individ, care prezintă riscul de a face boli alergice mai repede decît unul normal, va lua toate măsurile de precauție să nu „apese pe trăgaci", va avea toate șansele să nu sufere niciodată de vreo boală alergică.

Se știe că procentul de îmbolnăviri este mai mare la orășeni și în special la cei care duc o viață trepidantă, se hrănesc cu mîncăruri sofisticat preparate, abuzează de băuturi alcoolice, tutun etc.

Scanned with OKEN Scanner

În mod obișnuit manifestarea unei predispoziții alergice este pusă în evidență de un complex de împrejurări. În momentul declanșării unei manifestări alergice asistăm la colaborarea a cel puțin doi-trei factori care au acționat simultan sau succesiv pînă în momentul de vîrf al declanșării suferinței. Pe terenul deja pregătit, acești factori acționează ca niște picături care umplu pînă la refuz un pahar deja plin. Ultima picătură face să se reverse paharul.

Cele spuse pînă acum ar lăsa să se creadă că manifestările alergice au loc numai la atopici, adică la acei indivizi care printr-o particularitate genetică pot fabrica cu ușurință cantități mai mari de IgE. În realitate, și alte imunoglobuline pot media reacția antigen-anticorp la alergici. S-a observat de pildă că anticorpii împotriva alergenelor polenice sînt cu prioritate IgE la atopici și IgG și IgA la neatopici. Anticorpii împotriva alergenelor microbiene sînt cu prioritate IgM.

Indiferent de multitudinea factorilor care contribuie la manifestarea tabloului clinic al unei boli alergice, este absolut necesar ca printre ei să se numere și alergenul specific. Ceilalți factori potențează acțiunea alergenului, îi deschid calea, dar ei singuri nu pot declanșa decît foarte rar boala alergică. Numai pătrunderea alergenului într-un organism deja sensibilizat și pregătit cu anticorpi suficienți face posibilă apariția bolii și manifestarea ei ulterioară (fig. 40). Căile de pătrundere ale alergenului în organism, așa cum am mai amintit, sînt diferite: respiratorie, digestivă, cutanată. Astfel alergenul pătrunde sub formă de particule odată cu aerul inspirat, provocînd de regulă manifestări localizate la căile aeriene superioare sau în plămîn; sau alergenul este introdus sub formă de alimente ori odată cu ele, iar forma de manifestare ia aspectul de urticarie, colici biliare, intestinale, crize de astm etc. însoțite sau nu de tulburări de tranzit intestinal; asupra pielii, alergenul acționează fie prin contact repetat, așa cum se întîmplă mai ales în industrie, cînd anumite substanțe acționează repetat și îndelung asupra pielii descoperite, fie sub forma unor înțepături de insecte ori injecții cu diferite medicamente. De foarte multe ori relația dintre calea de pătrundere și intensitatea manifestărilor alergice este evidentă: cu cît alergenul pătrunde mai direct în organism, respectiv în circuitul sanguin, cu atît manifestările apar mai rapid și mai violent (exemplul injecției intravenoase sau intramusculare cu medicament devenit alergenic). Urmează, în ordinea gravității, calea respiratorie și apoi cea digestivă. Fără îndoială că există și excepții de la această regulă; de exemplu, cazurile în care, indiferent de calea de pătrundere, alergenul este foarte agresiv sau organismul este deosebit de sensibilizat.

Scanned with OKEN Scanner

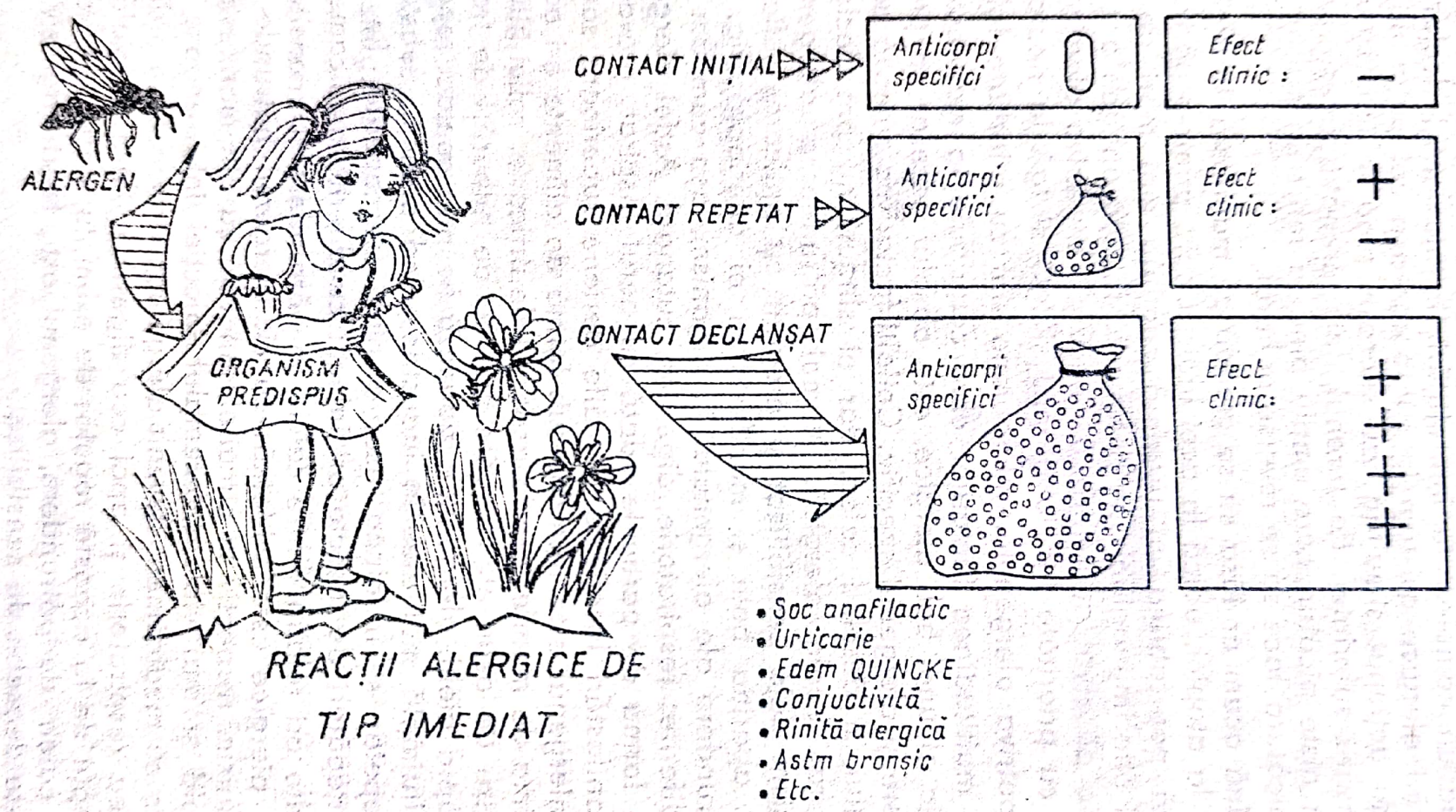


Fig. 40 — Contactul repetat cu alergenii la un atopic (organism predispus) face să crească titrul anticorpilor specifici. Cînd, după mai multe contacte sensibilizante, titrul anticorpilor a atins o anumită limită, un nou contact cu același alergen declanșează manifestările clinice ale bolii.

Scanned with OKEN Scanner

în care se derulează filmul evenimentelor ce au loc după „ciocnirea" alergenului cu anticorpul specific şi se insistă asupra reacţiei alergice şi reacţiilor fals alergice.

Am amintit că anticorpii există în organismul uman liberi, circulînd în serul sanguin, sau ataşaţi de anumite celule prin lanţul lor greu (fragmentul Fc). În special imunoglobulinele E sînt fixate pe mastocite şi bazofile, celule bogate în histamină şi alţi mediatori. În intimitatea ţesuturilor, lanţul tulburărilor începe în momentul în care alergenul, indiferent de calea de pătrundere în organism, este depistat şi blocat de anticorp. Această blocare este primul moment, singurul specific şi cel mai important din lungul lanţ al reacţiei alergice. În momentul combinării antigenului cu anticorpul, mastocitele şi bazofilele sînt puse în situaţia de a elibera, printr-un complicat mecanism, anumite substanţe conţinute în interiorul lor. Cele mai importante dintre aceste substanţe sînt: histamina, bradikinina, heparina, SRS-A [1], prostaglandinele. Toate aceste substanţe, numite „mediatori", sînt responsabile de toate semnele bolii alergice (fig. 41).

Există situaţii cînd aceste substanţe sînt eliberate din celule fără intervenţia vreunui fenomen imunologic (adică fără să fie necesară intervenţia cuplului antigen-anticorp). În cazul acesta simptomele sînt aceleaşi ca şi ale bolii alergice, dar mecanismul bolii, cauza declanşantă a suferinţei nu este de natură alergică. Este vorba de fapt de o manifestare asemănătoare alergiei, fără ca mecanismul care a

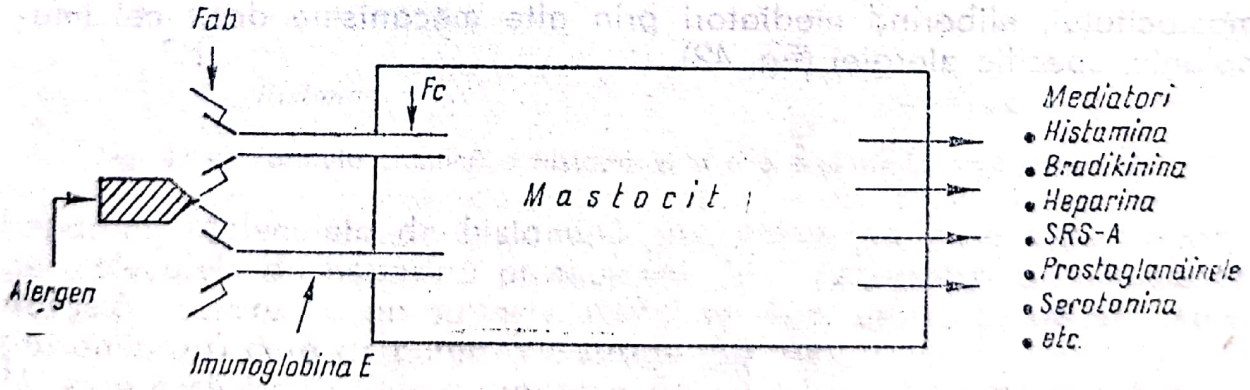


Fig. 41 — Reprezentare schematică a mecanismului imunologic de eliberare a mediatorilor responsabili de suferinţa alergicului.

[1] SRS-A=*Slow reacting substance of anafilaxis*=substanţa slab reactivă a anafilaxiei.

Scanned with OKEN Scanner

produs-o să fie alergic. Aceste stări se numesc fals alergice (alergoze). Este foarte important să reținem aceasta pentru că tratamentul alergozelor este diferit de al alergiilor.
Factorii nespecifici (nealergici), care pot declanșa eliberarea mediatorilor chimici responsabili de manifestări asemănătoare alergiei, se clasifică în factori fizici (frig, căldură excesivă, lovituri), factori

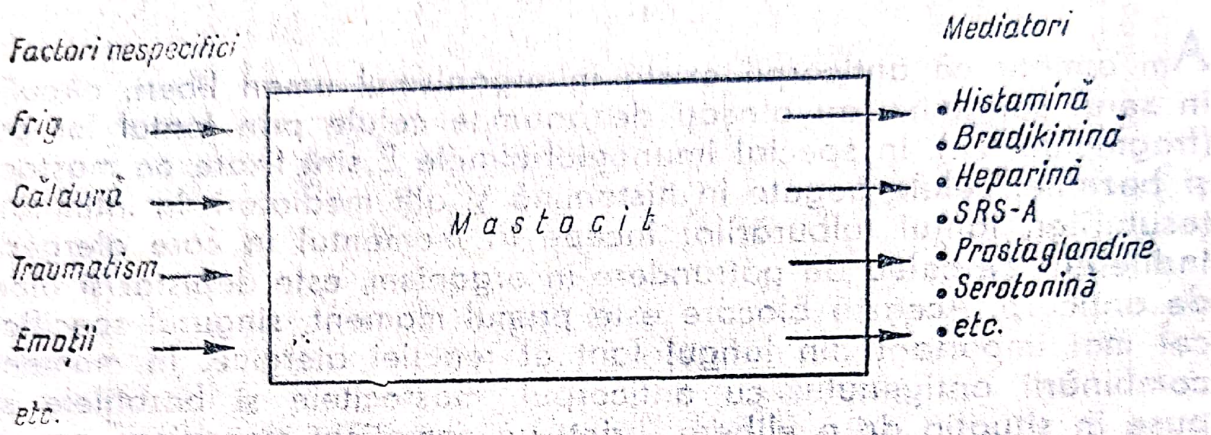


Fig. 42 — Mecanismul reacției fals-alergice.

chimici (anumite substanțe care nu acționează ca alergene, ci pur și simplu ca iritante), factori psihici (emoții), factori toxici (distrugerea masivă de microbi sub influența unor antibiotice). Această ultimă eventualitate este adesea interpretată ca o alergie medicamentoasă, cînd de fapt nu este decît o reacție fals alergică.
Se înțelege că în toate aceste situații, mecanismul eliberării de mediatori nu este imunologic, întrucît frigul, căldura, traumatismele sau emoțiile nu pot fi alergene, adică nu pot incita organismul să producă anticorpi specifici împotriva lor. Toți acești factori acționează asupra mastocitului, eliberînd mediatori prin alte mecanisme decît cel imunologic, specific alergiei (fig. 42).

Scanned with OKEN Scanner

în care facem cunoștință cu mediatorii chimici ce se eliberează în momentul reacției alergice, histamina **ocupînd locul I printre aceștia.**

Histamina. Puține substanțe biologice au stîrnit curiozitatea și interesul oamenilor de știință ca histamina. Numeroși chimiști, biologi, medici (Vogt, Windaus, Barger, Kutscher, Dale, Laindlaw, Best, Dudley, Thorpe, Lewis etc.), lucrînd singuri sau în echipă, au cercetat timp de mai bine de 20 de ani această substanță sub toate aspectele. Și totuși histamina nu și-a dezvăluit toate secretele! Ea mai rămîne și acum în multe privințe o enigmă. Și astăzi, după aproape cinci secole, histamina continuă să fascineze pe biologi și să ofere noi fațete de studiu.

„Depozitul" de histamină îl formează histidina, un aminoacid ce rezultă în intestin din degradarea proteinelor. Histidina este transformată în histamină de o enzimă prin decarboxilare (fig. 43).

Din intestin este absorbită în curentul sanguin și de aici înmagazinată în celulele mobile ale sîngelui (mastocite, bazofile, trombocite), ca și în celulele fixe din țesuturi. În bazofile sau mastocite, histamina se găsește stocată în cantități mari sub formă de granule, care vor fi eliberate masiv în anumite situații. În aceste granule, histamina este fixată și menținută de forțele electrostatice ale moleculelor de

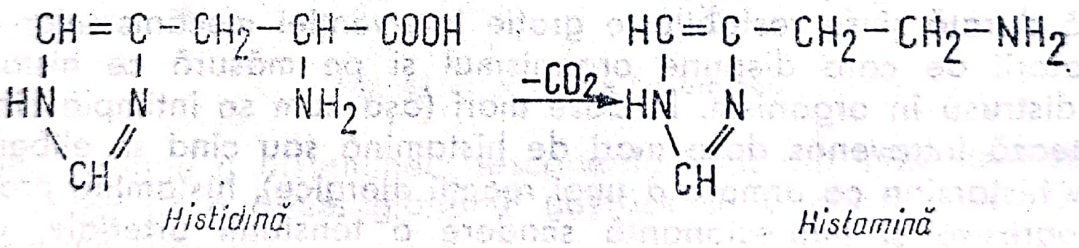


Fig. 43 — Formula chimică a histaminei și a precursorului său, histidina.

heparină. Moleculele de histamină sînt prinse ca între niște coperți de moleculele de heparină protectoare. Unii cercetători au asemănat această așezare cu un sandviș. Astfel ea este protejată de enzimele (histaminaza) care ar putea-o distruge (fig. 44).

Nu este exclus ca celulele organismului să fabrice histamina independent de „depozitul" intestinal, în „laboratorul" propriu. Oricum, este dovedit că nu toate organele corpului nostru conțin cantități egale de histamină. Organele bogate în histamină sînt: plămînii, intestinul subțire și pielea.

Scanned with OKEN Scanner

Histamina produce dilatarea și creșterea permeabilității vaselor capilare; prin dilatare și prin acțiunea directă asupra celulelor ce căptușesc capilarul în interior (endoteliul capilar), celulele endoteliale se depărtează una de cealaltă, astfel încît prin spațiul dintre ele poate extravaza plasma sanguină și unele celule, de pildă trombocitele.

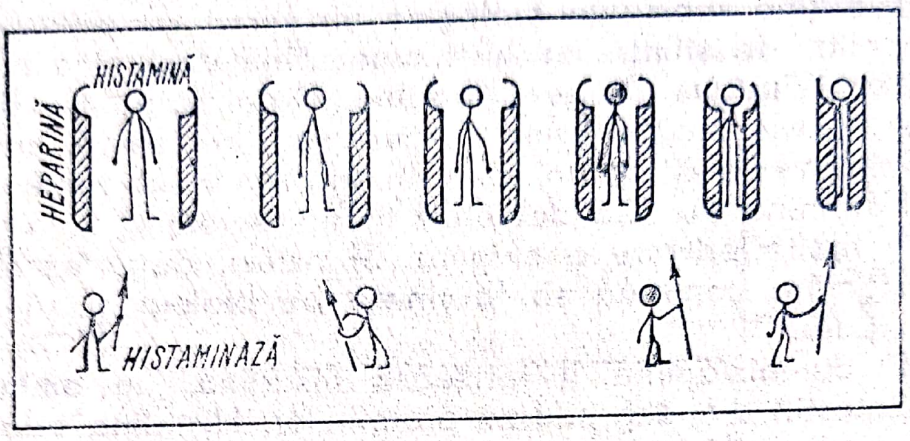


Fig. 44 — Histamina este stocată în celule sub formă de sandviș. Ea este astfel, protejată de către heparină împotriva unor enzime (histaminazele) care ar putea s-o distrugă înainte de a se elibera din celulă.

Cînd histamina se eliberează brusc, dilatarea interesează și arteriolele, iar permeabilitatea capilarelor este masivă. Datorită acestui fapt, scade brusc tensiunea arterială. Hipotensiunea este însă de scurtă durată și se restabilește grație intervenției mecanismelor compensatorii de care dispune organismul și pe măsură ce histamina este distrusă în organism. În doze mari (așa cum se întîmplă cînd se injectează intravenos doze mari de histamină sau cînd se eliberează masiv histamina ca urmare a unei reacții alergice), histamina produce o progresivă și impresionantă scădere a tensiunii arteriale, adică un șoc histaminic.

Datorită dilatației și creșterii permeabilității vasculare, o mare parte din plasmă trece în exteriorul vaselor. Scade astfel volumul circulant al sîngelui, ca și cantitatea de sînge ce se întoarce prin vene la inimă, și ca urmare scade cantitatea de sînge zvîrlită de inimă în circulație. Inima bate forțat, dar în gol, ineficace, pulsul este filiform. Vasele mari (arterele și venele) sînt colabate și golite de sînge, în timp ce vasele mici, dilatate la maximum, capătă culoare roșu-închis. Sîngele este foarte concentrat pentru că plasma a fugit în afara vaselor.

Vasele creierului sînt deosebit de sensibile la acțiunea histaminei și răspund printr-o dilatație bruscă, ce se poate traduce clinic prin

Scanned with OKEN Scanner

durere de cap pulsatilă. Durerea de cap este precedată de înroşirea feţei ca efect al acţiunii vasodilatatoare a histaminei.
Muşchii netezi bronşici reacţionează şi ei la histamină prin contracţie (bronhospasm). Dacă la omul normal nu este prea intens, la omul care suferă de astm bronşic bronhospasmul se manifestă foarte sever. La astfel de bolnavi histamina produce scăderea marcată a capacităţii vitale (CV)[1] şi a volumului maxim expirator pe secundă (VEMS)[2].

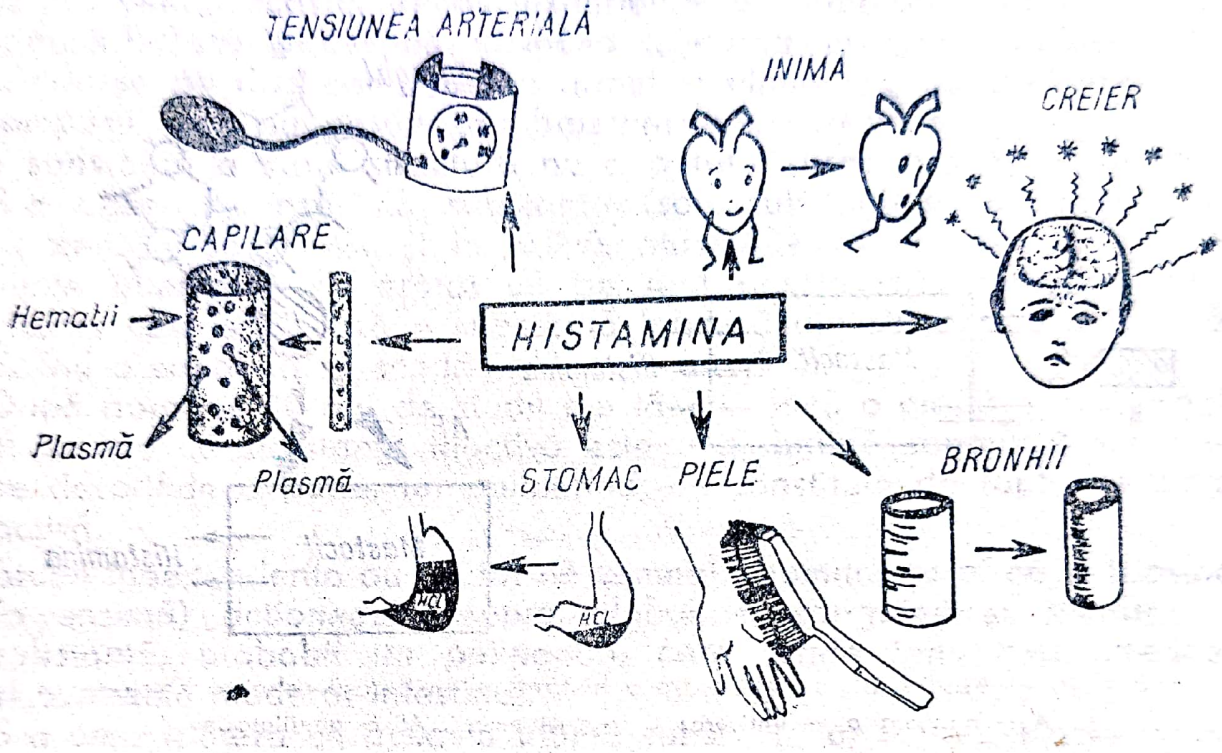


Fig. 45 — Acţiunile histaminei.

O altă acţiune a histaminei, descoperită încă din 1920 de Popielski, este aceea de a excita glandele gastrice să producă acid clorhidric şi pepsină (fig. 45).
Asupra terminaţiilor nervoase histamina provoacă prurit şi durere. Introdusă în piele, datorită efectului ei vasodilatator şi de creştere a permeabilităţii vaselor, histamina produce trei semne caracteristice, cunoscute sub denumirea de „triplu răspuns", descrise de Lewis în 1927. Acestea sînt:
– la cîteva secunde de la injecţie apare un punct roşu cu tentă albăstrie, ce se întinde pe cîţiva milimetri în jurul locului respectiv şi atinge maximum după aproape un minut;

[1] CV=cantitatea de aer ce poate fi dată afară din plămîni printr-un expir forţat.
[2] VEMS=cantitatea de aer ce poate fi dată afară din plămîni prin expir forţat în interval de o secundă.

— o zonă roșie deschisă la culoare, care înconjură punctul central albăstrui, și se întinde pe aproximativ un centimentru în jurul lui, avînd marginile neregulate. Această zonă se dezvoltă mai încet;
— o zonă de edem care apare mai în profunzime în primele 1–2 minute de la injectarea histaminei, cam în același loc, poate mai puțin întinsă în suprafață decît zona albăstrie din jurul injecției. Acest triplu răspuns descris de Lewis constituie etalonul reacțiilor cutanate la diferite alergene.

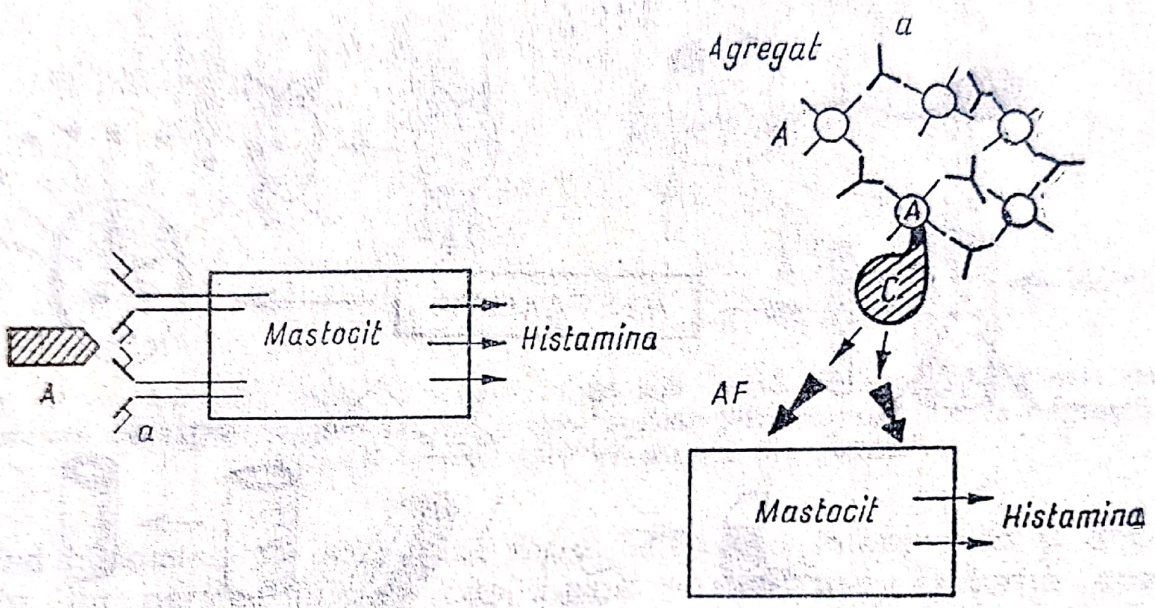


Fig. 46 — Modalități de eliberare a histaminei în timpul reacției alergice: *A* — antigen; *a* — anticorp; *C* — complement; *AF* — anafilatoxina.

În timpul reacției alergice, histamina se eliberează din celulele așa zis „țintă" prin două modalități:

1 — în organismul deja sensibilizat la antigenul în cauză, anticorpul este fixat pe celule-„țintă" (celule ce conțin histamină în cantitate mare cum sînt mastocitele, bazofilele). Antigenul, pătruns în organism, se unește cu anticorpul la nivelul celulei și excită astfel eliberarea histaminei. Aceasta se eliberează printr-un proces de secreție fără ca celula să sufere de pe urma exodului histaminic prin membrana ei; reacția este mediată de anticorpii homocitotropi (care manifestă afinitate pentru celulele corpului în care are loc reacția antigen-anticorp);

2 — anticorpul nu se unește cu antigenul pe suprafața unei celule, ci formează un agregat. Acesta activează sistemul complementului, ceea ce duce la elaborarea în singe a anafilatoxinei, o peptidă capabilă să elibereze histamina din mastocite (fig. 46).

Scanned with OKEN Scanner

Date de observație și experimentale dovedesc că în cursul reacțiilor alergice, alături de histamină se mai eliberează și alți mediatori, care contribuie la semnele bolii alergice, și anume: kininele plasmatice, SRA-A, 5-HT, prostaglandinele etc. Le vom descrie în continuare pe scurt proprietățile și acțiunile cele mai importante în cadrul reacțiilor alergice.

Kininele plasmatice sînt substanțe care se eliberează de asemenea din mastocite în timpul reacției alergice.

La începutul acestui secol, experiențe de laborator au arătat că urina injectată intravenos provoacă scăderea tensiunii arteriale. Analizîndu-se pe rînd componența urinei și eliminîndu-se unul cîte unul compușii care nu produceau hipotensiune, cercetătorii s-au oprit la o substanță a cărei structură nu a putut fi precizată de la început. S-a observat, însă, că substanța (sau substanțele) cu proprietăți hipotensive se găsesc și în salivă, plasmă și diferite țesuturi. Experiențe ulterioare au arătat că de fapt aceste substanțe sînt niște enzime care scindează o substanță inactivă din sînge și o activează, făcînd-o capabilă să scadă tensiunea arterială.

După aproape 10 ani de studii s-a lămurit încă o etapă a problemei, și anume că substanța inactivă este o globulină sanguină din care se desprinde o parte, un polipeptid, ce constituie de fapt substanța activă.

Studii independente au arătat că veninul anumitor șerpi ca și tripsina (o enzimă) acționează asupra globulinei sanguine și produce o substanță, probabil un polipeptid, care scade tensiunea arterială și contractă moderat intestinul.

S-a emis ipoteza că această ultimă substanță ar fi una și aceeași cu substanța descoperită în urină, salivă și pancreas și că amîndouă ar deriva dintr-o sursă comună, și anume o globulină sanguină.

Urmează alți zece ani de studii migăloase pentru ca abia în 1960, două colective de cercetători să izoleze și să sintetizeze substanțele în cauză. Între cele două substanțe deosebirea este foarte mică. Substanța care se găsește în urină, glandele salivare, pancreas a fost numită kalidină și se compune din 10 aminoacizi. Substanța obținută prin descompunerea globulinei de către tripsină sau venin de șarpe conține numai 9 aminoacizi și a fost numită bradikinină. Amîndouă substanțele provin dintr-un precursor comun, o globulină sanguină, descompus de enzime foarte răspîndite în sînge și numite kalikreine. Atît kalidina cît și bradikinina se găsesc în sînge, țesuturi, diverse sucuri glandulare. Amîndouă substanțele, ca și altele cu efect similar, răspîndite de asemenea în organism, au fost numite kinine. Enzimele plasmatice inactivează foarte repede kininele (bradikinina, kalidina etc.).

Scanned with OKEN Scanner

In doze extrem de mici kininele produc vasodilatație și scad astfel indirect tensiunea arterială. Ele fac parte de fapt dintre cele mai puternice substanțe vasodilatatoare, efectul lor vasodilatator depășindu-l de zece ori pe cel al histaminei [1].
Acțiunea lor se exercită direct pe mușchiul neted al vasului. În ceea ce privește creșterea permeabilității vasculare, kininele plasmatice sînt de 15 ori mai active decît histamina. Un alt efect al kininelor este acela de a mări secreția de sudoare și de salivă. Așa s-ar explica între altele transpirația abundentă a alergicilor.
Efectul asupra mușchiului bronșic este evident constrictor, mai ales la bolnavii astmatici.
Datorită proprietăților lor, kininele participă la procesele inflamatorii cronice și mai ales acute.
Cantitatea de kinine crește în sînge în timpul stărilor alergice, în stările de șoc alergic după arsuri etc. Cantitățile mari de kinine care se eliberează brusc în organism în anumite tumori (carcinoide), după înțepături de albine, viespi, mușcături de viperă, sînt responsabile de simptomele ce apar. Aceste simptome sînt asemănătoare cu cele produse de histamină, dar mai puternice.
Kininele sînt inactivate destul de repede în sînge și se elimină prin urină [2].
În concluzie, ele sînt de fapt polipeptide, formate din 9 sau 10 aminoacizi cu puternice efecte vasodilatatoare.
SRS-A (*slow-reacting substance of anaphylaxis*) este o substanță sau probabil un grup de substanțe care produc contracția mușchilor netezi și care a fost întotdeauna pusă în evidență în timpul șocului anafilactic (produs ca urmare a fenomenelor ce urmează după interacțiunea antigen-anticorp).
SRS-A se eliberează în timpul reacției antigen-anticorp pe două căi:
– din mastocite după ce antigenul s-a unit cu anticorpul (IgE) fixat pe acestea;
– din leucocite prin intermediul IgG și al complementului.
Cea mai mare cantitate de SRS-A se eliberează în plămîni și în vasele mari (aortă, vene). Acțiunea sa bronhoconstrictoare este mai slabă decît a histaminei, dar de mai lungă durată, constituind una din substanțele cu rol important în mecanismul astmului alergic.
Prostaglandinele sînt o altă clasă de substanțe care intervin în reacțiile alergice. Ele au fost descoperite prin lucrări independente de

---

[1] Pe baza acestei observații s-a încercat tratarea arteritelor cu un extras pancreatic de kalikreină (Padutin), dar efectul său rămîne incert.

[2] O enzimă (proteaza polivalentă) extrasă din țesuturile bovine și comercializată sub numele de Trasylol a fost și este întrebuințată ca inhibitor al kininelor plasmatice în acele stări în care ele cresc excesiv (pancreatita acută).

Scanned with OKEN Scanner

către Goldblatt (1933) și Euler (1934). Pentru că aceste substanțe se găseau în cantități mari în prostată, Euler le-a numit prostaglandine. După aproape 25 de ani, doi cercetători suedezi au izolat două prostaglandine notate F și E, cu acțiuni complet opuse. Peste alți cîțiva ani s-a reușit să se elucideze structura chimică a prostaglandinelor.

Astăzi se cunosc mai mult de o duzină de substanțe care, avînd aceeași structură chimică (de acizi grași) și aceleași funcții în organism, au fost numite prostaglandine.

Ele sînt sintetizate cu ajutorul unor enzime din acizii grași din organism.

Prostaglandinele au putut fi identificate în toate țesuturile. Rolul lor în organism variază în funcție de organul la nivelul căruia acționează. Astfel, la nivelul organelor sexuale, prostaglandinele cresc tonusul organelor genitale feminine; la bărbat lipsa sau scăderea cantității lor în lichidul seminal ar fi o cauză de sterilitate. De asemenea, excesul endometrial de prostaglandine ar putea fi cauza dismenoreii și a crampelor intestinale în timpul menstruației la unele femei.

Asupra tubului digestiv au un efect de reglare a tonusului intestinal și a tranzitului (efect laxativ).

Pe bronhii și pe vase, prostaglandinele din grupul F provoacă constricție, iar cele din grupul E — efect bronho- și respectiv vasodilatator. Prostaglandinele scad pragul excitabilității dureroase și potențează efectele histaminei și ale kininelor plasmatice.

Efectele lor diuretice și lipolitice (de topire a țesutului gras), ca și efectul asupra sistemului nervos, sînt încă neelucidate.

5-hidroxitriptamina (5-HT). Ca și histamina, este foarte răspîndită în regnul animal și vegetal; a fost pusă în evidență în toate țesuturile organismului. În organismul uman se sintetizează din triptofanul ce se găsește în alimente și este metabolizată cu ajutorul unor enzime dintre care un rol important îl ocupă monoaminooxidaza (MAO). Unii compuși rezultați din metabolizarea 5-HTA se elimină prin urină. În cazul unor boli (carcinoid), cantitățile lor urinare cresc considerabil și aceasta constituie o modalitate de diagnostic.

Dintre cele mai importante acțiuni ale 5-HT amintim efectul bronhoconstrictor pe care îl provoacă numai la astmatici. În doze uzuale, administrate oamenilor sănătoși, are ca efect accelerarea de scurtă durată a respirației. Asupra vaselor mici produce vasoconstricție și, din cauza acestei acțiuni, i s-a dat numele de vasotonin, serotonin etc. Cele mai sensibile sînt vasele renale — vasoconstricția lor prelungită poate duce la necroza cortexului renal. Spre deosebire de efectul net vasoconstrictor pe care 5-HT îl exercită asupra organelor

Scanned with OKEN Scanner

interne, vasodilatația pe care o provoacă asupra vaselor mușchilor scheletici este atît de puternică, încît poate duce la prăbușirea tensiunii arteriale. Ca și histamina, 5-HT injectată sub piele produce vasodilatația vaselor superficiale și creșterea permeabilității ceea ce se traduce clinic prin roșeață și edem local. Asupra inimii are un efect tonic, crescînd forța de contracție a fibrei miocardice, asupra rinichiului acționează ca antidiuretic, asupra intestinului subțire produce stimularea motilității. Întrucît la nivelul intestinului subțire cantitatea de 5-HT conținută de celulele enterocromafine este cea mai mare din întreg organismul, se pare că rostul substanței la acest nivel este tocmai de a produce, cînd este necesar, accelerarea peristaltichii [1].

Se presupune că asupra sistemului nervos central ar acționa favorizînd instalarea somnului, întrucît s-a observat că starea de insomnie survine în cazurile cînd 5-HT este scăzută. Ca și alte substanțe (acetilcolina etc.), 5-HT joacă un rol deosebit de important în transmiterea impulsului nervos. Nervii care răspund acestei substanțe neurohormonale, foarte răspîndiți în organism, se numesc „tripaminergici" (așa cum sînt nervii colinergici sau adrenergici care transmit impulsul nervos cu ajutorul acetilcolinei și, respectiv, al noradrenalinei).

Mulți cercetători susțin că o serie de boli psihice ar avea drept cauză tulburările ce survin în metabolismul 5-HT. Printre acestea s-ar număra schizofrenia, stările depresive etc. Pînă acum nu există însă dovezi certe în acest sens. Singurul exemplu indubitabil că o funcție anormală se asociază cu o tulburare în metabolismul 5-HT este fenilketonuria.

Ultimele cercetări susțin că 5-HT ar interveni în termoreglare. Dintre afecțiunile neurologice, în boala Parkinson s-a constatat scăderea 5-HT în nucleii bazali și în nucleii niger, care se însoțește de scăderea norepinefrinei și dopaminei la acest nivel.

După cum se vede, 5-HT exercită în organism multiple și variate acțiuni, unele dintre ele fiind contradictorii, dar în strînsă legătură cu cantitatea, sediul și durata de acțiune a substanței.

În anumite cazuri 5-HT ar fi responsabilă de manifestări cu caracter alergic ca migrena alergicilor, colicile intestinale, renale sau biliare ale celor cu alergie digestivă etc.

---

[1] Suferințele *dumping*-sindromului la gastrectomizați s-ar explica tocmai prin eliberarea de 5-HT în cantitate crescută.

Scanned with OKEN Scanner

în care se vede că momentul alergic este strîns împletit cu substanțele denumite autacoide.

Toate substanțele descrise, adică cele care se eliberează în reacțiile alergice, se numesc autacoide[1]. Din punct de vedere chimic sînt compuși foarte diferiți pe care organismul îi întrebuințează în cantități extrem de mici în executarea unor funcții deosebit de importante. Poate și din acest motiv se mai numesc și hormoni locali. Aceste substanțe au cîteva caractere comune:
– sînt foarte răspîndite în organism, putînd fi fabricate în cantități mai mari sau mai mici de aproape toate celulele;
– rolul lor este încă neclar;
– în cazul cînd organismul este pus în fața unui atac brutal (invazie microbiană, arsură întinsă, reacție alergică puternică etc.), aceste substanțe se eliberează în cantitate mare și produc o serie de tulburări care pot merge pînă la starea de șoc.
Intensitatea semnelor ce urmează eliberării de substanțe autacoide se datorește nu numai tipului de mediator, ci și sensibilității diferitelor țesuturi la diverși mediatori.
Cît despre anumite particularități ale simptomelor alergice și mai ales manifestările bolii alergice, acestea depind de proporția diferită a mediatorilor eliberați, de organul de șoc (organul care suferă cel mai mult din cauza localizării în cantități mari a mediatorilor la nivelul lui) și în fine de puterea de degradare și transformare a mediatorilor de către organism în substanțe inactive. Subliniem că tipul de imunoglobulină (IgE, IgM, IgG) și cantitatea de anticorpi determină locul – umoral sau celular – al reacției antigen-anticorp și natura mediatorilor care se eliberează ca urmare a acestei reacții. Se crede (Austen și Humhrey, 1963) că histamina răspunde numai de unele din manifestările reacției alergice la om și animale: pruritul, urticaria, angioedemul și contribuie la scăderea tensiunii arteriale în stările de șoc. La instalarea șocului alergic grav contribuie de asemenea kininele plasmatice, iar în cazul astmului, alături de SRS-A, contribuie și prostaglandinele împreună cu 5-HT.

---

[1] Termen introdus în 1916 de către Sir Edward Schafer și provenit din alăturarea a două cuvinte grecești: *autos*=propriu și *akos*=remediu.

Scanned with OKEN Scanner

în care se lămureşte încă o verigă din lanţul lung şi complicat al unor reacţii alergice, aşa-numitul „complement".

Prin „complement" se înţelege un sistem de enzime serice care joacă un rol important în reacţiile imune şi alergice.

Iniţial s-a crezut că sistemul complementului este o rotiţă ajutătoare în complicata luptă a anticorpilor împotriva microbilor. Astăzi se ştie că atacul împotriva microbilor este dirijat direct de complement, funcţia anticorpilor fiind aceea de a recunoaşte microorganismele străine şi de a activa lupta dusă de complement împotriva lor. Astfel, sistemul de alarmă declanşat de cuplarea antigenului cu anticorpul pune în mişcare „familia" complementului şi polarizează toate elementele lui în vederea distrugerii duşmanului.

Activarea complementului reprezintă o ameninţare serioasă nu numai pentru microorganismele agresive, ci în egală măsură pentru înseşi celulele proprii ale organismului. Mecanismul de control şi de atenuare a efectelor autodistrugătoare ale complementului nu este absolut perfect. Aşa se explică de ce uneori celulele proprii ale organismului pot fi periclitate. Imunitatea ne apare astfel ca o armă cu două tăişuri. În cazul cînd un proces imun este îndreptat împotriva propriului organism, se dezorganizează reacţiile normale ale organismului şi lanţul de fenomene patologice, ce se declanşează, poartă denumirea de hipersensibilitate. Asistăm astfel la boli denumite alergice sau cu un pronunţat caracter de autoîntreţinere, boli autoimune sau de autoagresiune.

Sistemul complementului conţine 11 substanţe proteice (dintre care 9 sînt mai importante), notate cu litera C urmată de o cifră: C_1, C_2, C_3, C_4 ş.a.m.d. Litera C este iniţiala „complementului" iar numerele indică ordinea în care părţile componente ale complementului intră în reacţie [1]. C_1, la rîndul său, este compus din trei subunităţi denumite C_{1q}, C_{1r}, C_{1s} menţinute laolaltă prin legături covalente.

De fapt s-a constatat că cele 11 componente ale complementului sînt subunităţi ale unui sistem funcţional constituit din trei părţi:

1 – macromolecula C_1 , a cărei sarcină este aceea de a recunoaşte pericolul şi de a da alarma;

[1] Face excepţia C_4 care intră în reacţie după C_1 şi înainte de C_2. Excepţia provine de la faptul că numerotarea a fost făcută înainte de a se fi aflat exact ordinea reacţiilor.

Scanned with OKEN Scanner

2 — enzima C_{4b}, C_{2a} și C_{3b} care activează elementele capabile să distrugă membrana microorganismului;

3 — unitatea citolitică [1] propriu-zisă, care cuprinde C_{5b}—C_9.

În cele ce urmează vom încerca să descriem sumar cele trei mari complexe funcționale ale complementului.

1. *Complexul de identificare și alarmă* C_{1q}, C_{1s}, C_{1r}.

Această parte a complementului are puterea de a se combina cu complexele antigen-anticorp grație receptorilor situați pe segmentul Fc al moleculei anticorpului. Numai imunoglobulina M (IgM) și anumite subclase ale imunoglobulinei G (IgG) au capacitatea de a fixa și de a activa grupul C_{1q}, C_{1s}, C_{1r}. IgA, care se găsește mai ales în salivă, secrețiile bronșice și sucul intestinal, precum și IgE, cel mai important mediator al reacțiilor alergice de tip imediat, nu au receptori specifici pe fragmentul Fc capabili să capteze complexul C_1.

În momentul în care complexul C_1 a fost fixat de fragmentul Fc [2], se declanșează o puternică activitate enzimatică ce activează componentele C_4 și C_2 ale complementului, și anume:

2. *Activatorul citolizei* C_{4b}, C_{2a}; C_{3b}.

În momentul cînd unitatea de alarmă a complementului se fixează pe segmentul Fc al IgM sau IgG, fracțiunea C_{1s} atacă proteina C_4 din complement și o scindează în două părți: C_{4a} și C_{4b} (fig. 47). Această scindare face ca o anumită grupare chimică din C_{4b} să fie lăsată liberă și astfel această moleculă se poate combina cu un receptor al membranei celulare. Aproape în același moment, C_2 este fixat pe C_{4b} și în același timp scindat de C_{1s} în două părți, dintre care una, C_{2a}, se unește cu C_{4b} și formează un complex enzimatic foarte activ. Acest complex enzimatic (C_{4b}, C_{2a}) acționează rapid scindînd la rîndul lui, C_3 în două părți, și anume C_{3a} și C_{3b}. Aceste două fragmente, ce rezultă din desfacerea porțiunii C_3 a complementului, sînt dotate cu activități biologice care joacă un rol deosebit de important în procesele imune și alergice. Fragmentul C_{3a}, mai mic (GM = 10 000) poate descătușa histamina din depozitele celulare (din bazofile, mastocite, trombocite). Se știe că histamina în exces

---

[1] Termenul derivă de la două cuvinte în lb. greacă: *kytos*=celulă; *lizos*=topire.

[2] O moleculă de IgM este capabilă să fixeze singură complexul C_1. În cazul IgG, sînt necesare două molecule de anticorp foarte apropiate una de alta. Întrucît anticorpii fixați pe celulă sînt împrăștiați la întîmplare, șansa ca acest complex să întîlnească două molecule foarte apropiate este mică. De aceea, este necesar ca o celulă să conțină pe suprafața ei un număr foarte mare de anticorpi IgG pentru a fi capabilă să capteze complexul C_1. Această șansă nu este totuși chiar atît de redusă, pentru că în anumite cazuri celulele poartă pe suprafața lor sute de anticorpi IgG.

Scanned with OKEN Scanner

provoacă vasodilatație, creșterea permeabilității capilare, edem și facilitează prin acest mecanism pătrunderea leucocitelor în țesuturile care au suferit un proces alergic sau infecțios. C_{3a} este deci un mediator al reacțiilor inflamatorii. Fragmentul C_{3b}, mai voluminos (GM = 175 000), poartă o grupare chimică ce-i conferă proprietatea

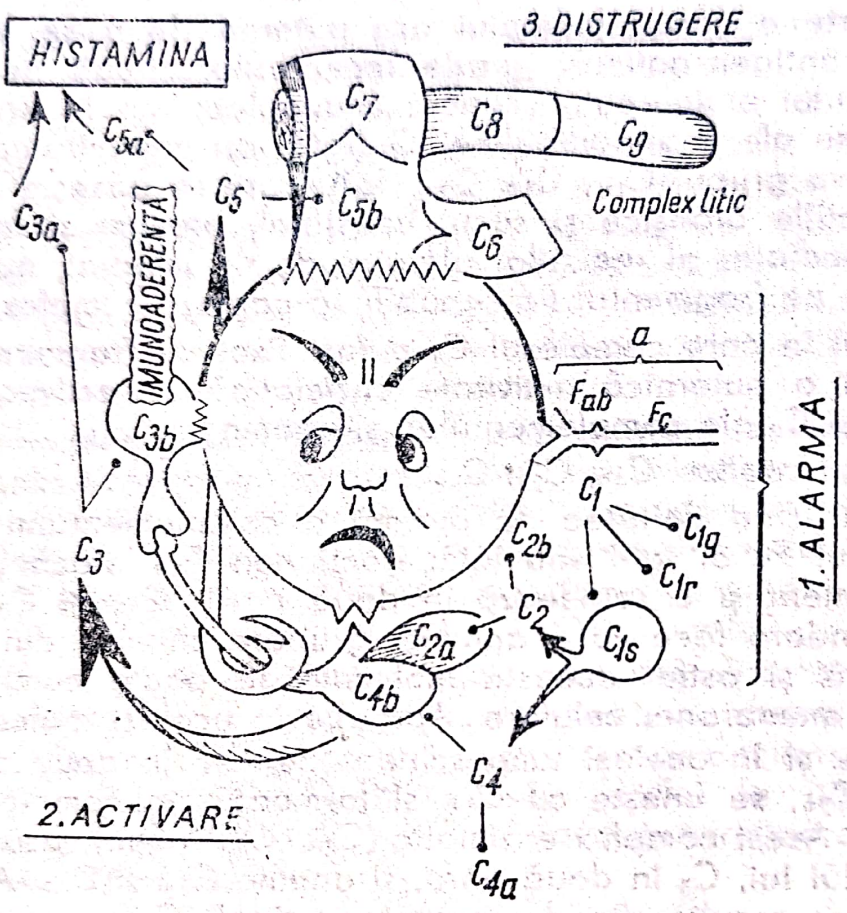


Fig. 47 — Celulă (microorganism sau oricare celulă recunoscută ca străină organismului de către anticorp) imobilizată și distrusă de către cele trei complexe ale complementului: de alarmă, de activare și de distrugere.

de a se fixa pe un receptor al membranei celulare. O astfel de celulă (cu C_{3b} fixat pe ea) pierde libertatea de a se mișca în voie printre celelalte elemente. Se zice că a căpătat proprietatea de imunoaderență. Această celulă va adera de leucocite sau de alte celule întîlnite în cale. Imunoaderența ușurează fagocitoza. De exemplu, o celulă microbiană cu C_{3b} fixat pe ea este mai puțin mobilă și tocmai din acest motiv mai ușor prinsă și fagocitată de către leucocitele circulante din sînge sau țesuturi. C_{3b} fixat pe celulă contribuie deci la apărarea organismului împotriva infecției microbiene.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Unitatea citolitică* $C_{5b}-C_9$.

In același timp fragmentul C_{3b} formează împreună cu C_{4b} și C_{2a} un puternic complex enzimatic (C_{4b}, C_{2a}, C_{3b}), care scindează proteina C_5 în două fragmente inegale: C_{5a} (GM = 15 000) și C_{5b} (GM = 170 000); primul, la fel ca și C_{3a}, are proprietatea de a elibera histamina din celulele în care este înmagazinată, iar al doilea se unește cu C_6 și devine activ putînd să intre în reacție cu C_7 și C_8. Se formează astfel un complex C_5, C_6, C_7, C_8, capabil să topească membrana celulară. Acest proces de liză este accelerat de C_9.

Scanned with OKEN Scanner

care ne face cunoştinţă cu nişte enzime ce pot scurta cascada vertiginoasă a complementului: properdinele.

Complexele imune, veninul de cobra, un anumit hidrat de carbon (zimosan) din membrana levurilor [1], celulele microbiene sau numai endotoxinele [2] bacteriilor gram-negative sînt capabile să activeze complementul scurtcircuitînd complexele C_1, C_4, C_2.

În 1954, cînd a fost descoperită această cale scurtă de activare a complementului, s-a crezut că este vorba de un singur agent şi Pillemer l-a numit „properdina". Cercetările ulterioare au arătat că de fapt este vorba de cel puţin două enzime al căror factor comun este o subunitate catalitică [3] numită factor B sau GBG (betaglicoproteină bogată în glicină). Acest factor este de fapt o proteină (GM = 100 000) care circulă în serul sanguin inactivă. Ea poate fi absorbită de complexele imune, veninul de cobră şi celelalte substanţe amintite anterior, care pătrund sau se găsesc în serul sanguin şi astfel devine activă, nu însă înainte de a fi scindată în două fragmente. Sciziunea este mediată de o enzimă — serinesterază — sau factorul D. Dar nici acest factor D n-ar deveni activ dacă asupra lui n-ar acţiona properdina (proteină cu GM = 184 000) (fig. 48).

Odată acest sistem enzimatic pus în mişcare, are loc scindarea C_3 şi a C_5. Fragmentul C_{3b}, rezultat din scindarea C_3, activează la rîndul său factorul B şi cu cît cantitatea de C_{3b} va fi mai mare, cu atît viteza de formare a enzimelor sistemului properdinic va fi mai mare. Este vorba deci de un proces de autoîntreţinere.

Mai mult decît atît, enzima C_{4b}, C_{2a}, care intră în componenţa complementului seric, fiind capabilă să dea naştere, la rîndul său, factorului C_3 , va accelera sistemul properdinic.

Se poate observa deci că şi în condiţiile în care există o cantitate prea mică de antigen-anticorp care să fixeze complementul şi deci să-l activeze pe calea clasică, acesta poate fi accelerat prin calea rapidă properdinică.

---

[1] Ciuperci unicelulare care produc fermentaţia alcoolică a soluţiilor zaharate.

[2] Toxinele ce se găsesc în interiorul microbilor şi sînt puse în libertate fie printr-un proces de „secreţie" celulară, fie după distrugerea microbului.

[3] Catalizator (unitate catalitică) = substanţa care grăbeşte sau încetineşte o reacţie chimică fără ca substanţa însăşi să fie modificată.

Scanned with OKEN Scanner

Activarea și accelerarea complementului pe cale properdinică joacă un rol foarte important în apărarea imunologică împotriva infecțiilor microbiene în fazele inițiale, cînd anticorpii specifici care să fixeze complementul n-au fost fabricați în cantități suficiente.

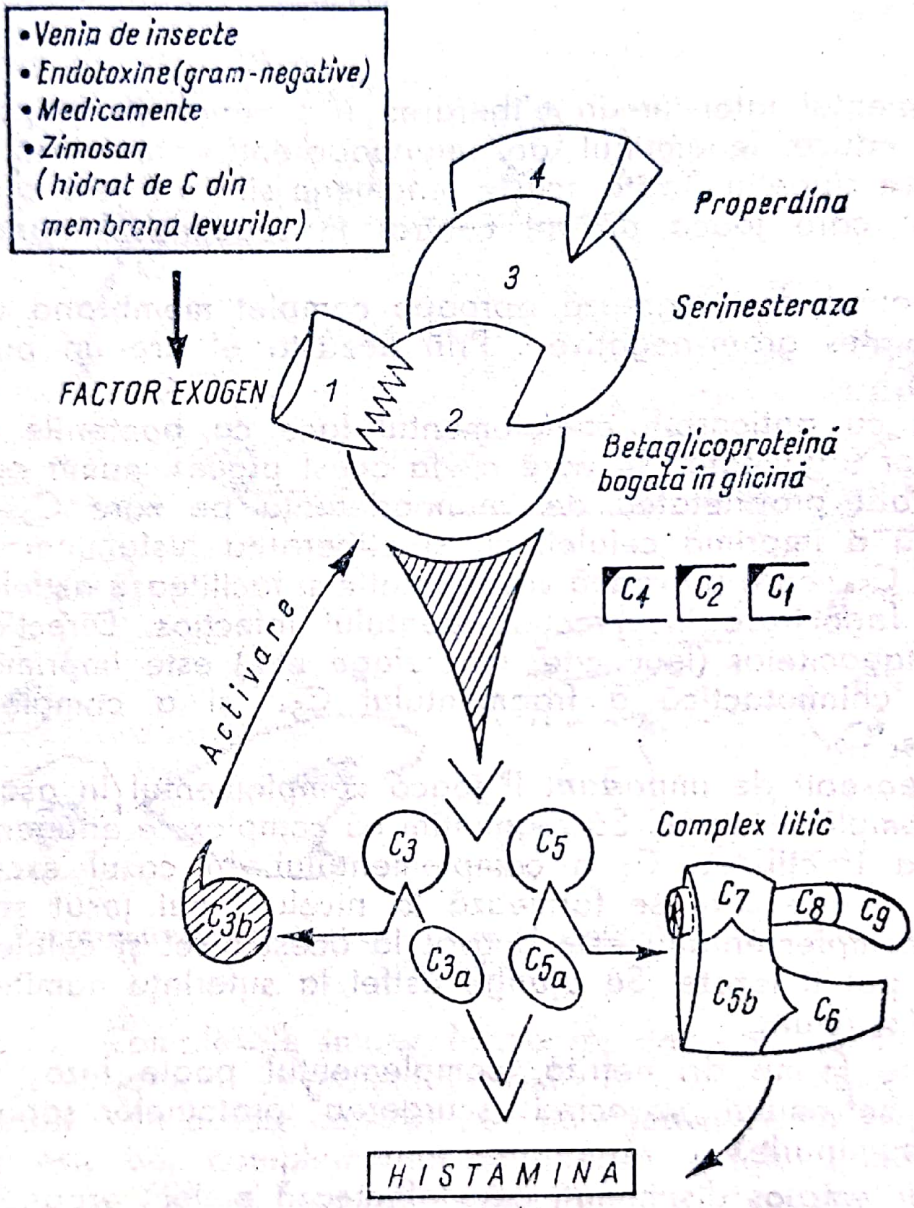


Fig. 48 — Sistemul properdinic.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XXI

în care se descrie rolul complementului în procesele imunologice de apărare a organismului și în stările de alergie.

Complementul intervine în eliberarea histaminei din depozitele celulare, produce fenomenul de imunoaderență celulară, modifică coagularea sîngelui. Toate aceste fenomene sînt o fațetă a procesului inflamator care joacă un rol central în reacțiile imunologice și alergice.

Complementul dezintegrează aproape complet membrana unor bacterii mai ales gram-negative[1]. Prin aceasta el are un puternic rol bactericid.

Împreună cu anticorpii, complementul face ca bacteriile să poată fi mai ușor fagocitate. Se pare că la acest proces, numit opsonizare, concură atît proprietatea de imunoaderență pe care C_{3b} fixat pe membrană o imprimă celulei, cît și eliberarea histaminei favorizată de C_{3a} și C_{5a}, care provoacă vasodilatație și facilitează astfel migrarea celulelor fagocitare în direcția agentului infecțios. Direcția de migrare a fagocitelor (leucocite, macrofage etc.) este imprimată și de acțiunea chimiotactică a fragmentului C_{5a} și a complexului C_{5b} C_6, C_7, C_8, C_9.

Un rol deosebit de important îl joacă complementul în așa-numitele boli cu complexe imune. Să reamintim că complexele antigen-anticorp pot activa fracțiunea C_1 a complementului. În cazul excesului de complexe imune care se formează la nivelul unui țesut sau organ, sistemul complementului este activat la acest nivel și celulele înconjurătoare pot fi lezate. Se ajunge astfel la suferințe numite boli ale complexelor imune.

În anumite forme de nefrită, complementul poate leza membrana bazală a nefronului provocînd „scurgerea" proteinelor sanguine prin urină (albuminurie).

Lupusul eritematos diseminat, care afectează pielea, organele interne — inclusiv rinichiul —, face parte dintre bolile cu complexe imune. În aceeași categorie intră anumite forme de poliartrită cronică evolu-

[1] Se numesc gram-negativ microbii care în contact cu colorantul Gram, capătă culoarea roșie, spre deosebire de aceia care se colorează în violet și au fost numiți gram-pozitivi. Dintre bacteriile gram-negative enumerăm: meningococul, gonococul, piocianicul, *Haemophilus influenzae*, bacilul tific, bacilul coli, proteus, bacilul difteric etc.

Scanned with OKEN Scanner

tivă. (Cele două afecțiuni sînt clasificate în categoria așa-zișelor boli autoimune sau prin autoagresiune.)
În maladia serului, care survine după administrarea unor mari cantități de antitoxină antitetanică, bolnavul fabrică anticorpi împotriva proteinei străine [1] și la o nouă inoculare de același gen dezvoltă

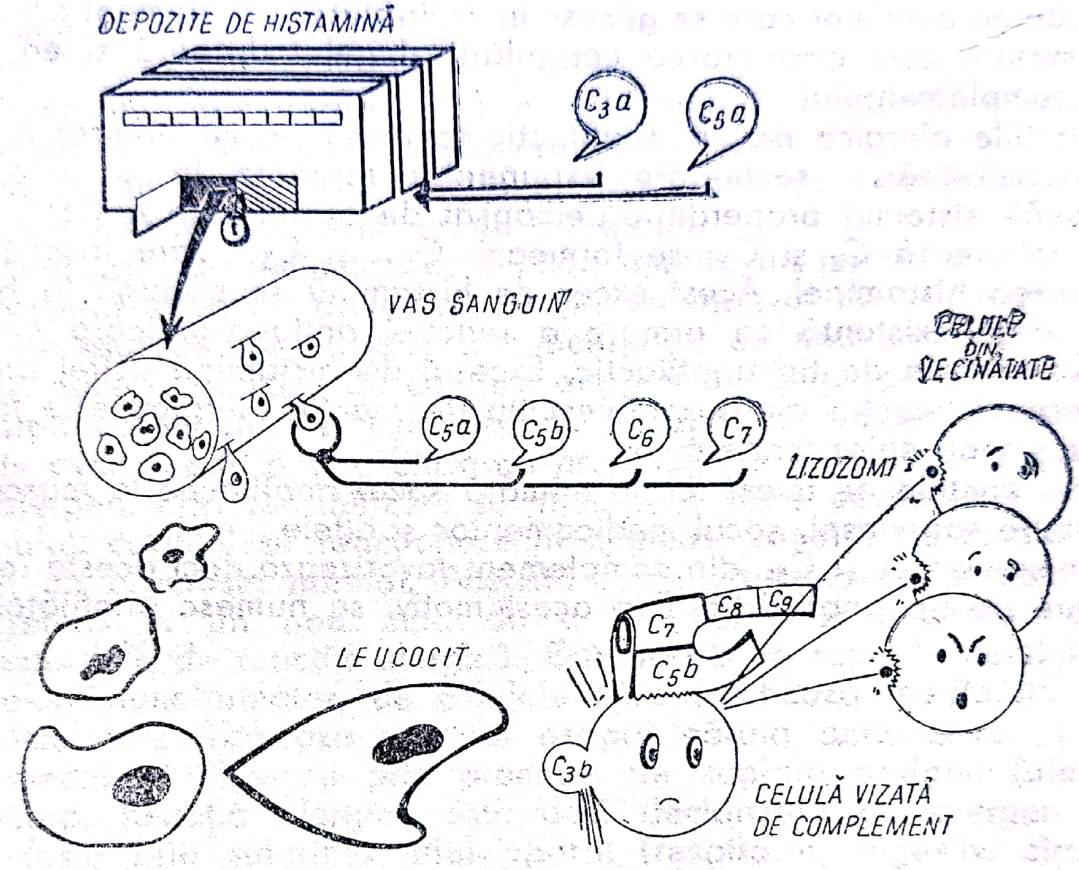


Fig. 49 — Reprezentarea schematică a cîtorva modalități de „lucru" ale complementului.

boala serului. Complexele imune (anticorpi antiproteină străină prefabricate de organism + proteina străină recent inoculată) activează complementul și în aceste condiții se declanșează boala serului.
În toate aceste boli complementul acționează în felul următor: fragmentele C_{3a} și C_5[a] eliberează histamina din depozite. Histamina crește permeabilitatea vasculară. Migrarea leucocitară este favorizată de proprietățile chimiotactice ale fragmentelor C_{5b} și a complexului C_6, C_7, C_8, C_9.

[1] Antitoxina se obține prin inocularea cailor sau altor animale cu toxina tetanică. Serul de cal conținînd anticorpi antitetanici este apoi injectat pentru a „bloca" toxina tetanică la bolnav. Se înțelege că serul de cal este o proteină străină pentru organismul uman în care este introdus în scop terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

(fig. 49). Fragmentul C_{3b} se fixează pe celulă și-i imprimă proprietatea de imunoaderență. Este favorizat astfel procesul de fagocitoză leucocitară al acestei celule. Fagocitoza este urmată de eliberarea lizozomilor, fermenți care au o putere marcată de liză și contribuie la distrugerea celulelor vecine. Capacitatea compușilor terminali ai complementului C_{5b}–C_9 de a liza membranele contribuie în plus la distrugerea celulelor care se găsesc în vecinătate. Un element agravant suplimentar este accelerarea coagulării sîngelui datorită și ea activării complementului.

În reacțiile alergice de tip anafilactic (care survin ca urmare a unei hipersensibilizări secundare expunerilor repetate la o substanță alergică), sistemul properdinic declanșat de complexele antigen-anticorp scindează C_3 și C_5; se formează C_3 și C_5 care favorizează eliberarea histaminei. Acest exces de histamină se adaugă la histamina deja existentă ca urmare a reacției antigen-anticorp care a produs alergia de tip anafilactic. Excesul de histamină astfel produs exagerează reacția alergică. Acest tip de reacție alergică este foarte gravă, uneori chiar mortală.

Printre reacțiile de acest fel se numără șocul anafilactic la mușcături de albine sau viespi, șocul medicamentos și altele.

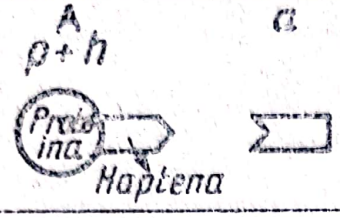
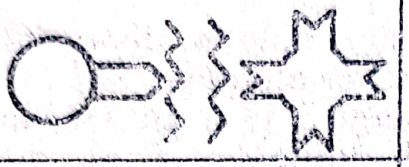
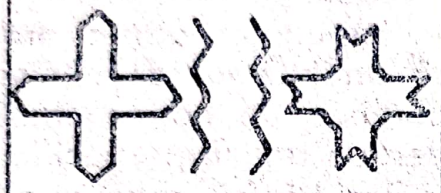
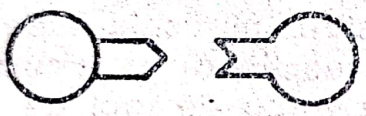
Fragmentele C_{3a} și C_{5a} din complement favorizează deci aceste reacții violente de tip anafilactic. Din acest motiv, se numesc anafilatoxine.

Scanned with OKEN Scanner

în care se vede că nu toate reacțiile alergice sînt de același fel.

La baza oricărei reacții alergice stau:
– alergenul;
– reacția alergen-anticorp;
– eliberarea mediatorilor (sau a substanțelor denumite autacoide) responsabili de simptomatologia reacției alergice.
Nu se poate vorbi de o reacție alergică fără ca mecanismul ei de producere să nu parcurgă aceste trei etape.
Alergenii, practic nelimitați ca număr, impun din partea organismului un răspuns specific: anticorpii. După un interval de minimum 7–14 zile, necesar pentru fabricarea anticorpilor, un nou contact cu alergenul duce la reacția de cuplare alergen-anticorp specific și la eliberarea consecutivă a mediatorilor. Rezultă că reacția alergică nu poate avea loc fără sensibilizarea prealabilă a organismului de către un alergen. Prin sensibilizare se înțelege o stare particulară a organismului, capabil să reacționeze în aceleași condiții de mediu altfel decît un organism normal. Această stare particulară de reactivitate se referă la un nou mod de a reacționa al anumitor celule, responsabile de reacția alergică. Este vorba de fapt de celulele sistemului imunoformator, de celulele care stochează mediatorii și de celulele care formează organul asupra căruia acționează „ploaia" de mediatori eliberați prin procesul de cuplare antigen (alergen)-anticorp. Reacția alergică este deci declanșată de alergen și se manifestă prin suferința unui aparat (respirator, digestiv, circulator etc.).
Oricare ar fi alergenul sau aparatul care suferă, mecanismul de bază al reacției alergice este același.
Studiile clinice și imunologice făcute în diferite boli alergice au condus pe cercetători la concluzia că există patru tipuri principale de reacții prin care individul, în prealabil sensibilizat de către un anumit alergen, poate să reacționeze, și – dacă reacția este suficient de intensă –, să sufere din cauza ei.
Această clasificare, pe care o redăm în tabelul I, a fost făcută în 1963 de către R.R.A. Coombs și P.G.H. Gell. Ea a fost unanim acceptată iar datele de investigație adunate pe parcurs n-au făcut decît să o confirme.
Reacția de tipul I (anafilactică sau datorită reaginelor) este inițiată de alergen. Anticorpii (în principal IgE, uneori și IgG) fabricați de

Scanned with OKEN Scanner

HIPERSENSIBILITATE IMEDIATĂ • H U M O R A L Ă				
Tipul 1		NU	• Anafilactic • Atopic (Ig E)	• Șoc anafilactic • Polinoze • Astm alergic • Medicamente
Tipul 2		DA	• Citotoxic	• Transfuzii • Rh • Anemie hemolitică
Tipul 3		DA	• Complexe imune	• R. Arthus • Plămîn fermier • Maladia serului • Glomerulonefrită
HIPERSENSIBILITATE ÎNTÎRZIATĂ • C E L U L A R Ă				
Tipul 4		NU	• Celulară	• R. Tuberculina • Rejet grefe. • Înțepături insecte • Infecții • Medicamente

organism se fixează pe celulele bazofile și mastocite pe care le „sensibilizează". După cum se știe, aceste celule sînt foarte bogate în granulații ce conțin mediatori (histamină, SRS-A, prostaglandine etc.). Alergenul pătrunde în corp și se fixează de anticorpii (IgE) la rîndul lor fixați pe celule. Reacția antigen-anticorp face ca aceste celule să elibereze în cantitate mare mediatorii cuprinși în granulații. Cu cît cantitatea de alergeni pătrunși în organism este mai mare și cantitatea de anticorpi fixați de aceste celule este corespunzător mai crescută, cuplajul antigen-anticorp se va face mai masiv iar mediatorii vor fi eliberați în cantitate mai mare. Urmarea, se înțelege, va fi manifestarea alergică proporțională în intensitate cu cantitatea acestor mediatori eliberați în momentul reacției antigen-anticorp. Suferința se va exprima în funcție de locul unde celulele bazofile și mastocitele vor fi în cantitate mai mare în momentul cuplajului antigen-anticorp. De exemplu, în cazul în care celulele „țintite" de către alergen se vor afla mai ales în mucoasele nazale, reacția anti-

Scanned with OKEN Scanner

gen-anticorp va elibera mediatori care vor acționa direct pe mucoasa nazală provocînd astfel rinita alergică (strănut repetat, în salve, senzație de mîncărime a nasului, scurgerea unei secreții apoase abundente etc.). Deci mucoasa nazală va fi în acest caz „organul de șoc". Dacă mastocitele și bazofilele sînt fixate pe mucoasa conjunctivă, organul de șoc vor fi conjunctivele (ceea ce va produce lăcrimare, senzație de mîncărime a pleoapelor etc.), vom avea de-a face deci cu o conjunctivită alergică. Așa se petrec lucrurile în alergia la polen; în acest caz polenul este alergenul, mucoasele nazale, oculare etc. sînt organe de șoc (la nivelul cărora sînt „îngrămădite" celulele-„țintă", bazofile, mastocite).

Organul de șoc poate fi plămînul sau mai exact bronhiile mici. La acest nivel se produce, datorită descărcării bruște și masive de mediatori, o contracție generalizată a bronhiilor mici și, ca urmare, criza de astm alergic.

Reacția de tipul I se produce instantaneu, adică simptomele apar aproape în același moment cu pătrunderea alergenului în organism. În acest tip de reacție alergică se încadrează polinozele (alergia la polen), astmul bronșic alergic (la praf de casă, daphnii, făină, la mucegaiuri etc.), erupțiile tegumentare din alergiile la medicamente, șocul la înțepătura de albine sau viespi, șocul la medicamente etc., alergia la anumite alimente (pește, albuș de ou etc.). Se înțelege că în toate aceste manifestări alergice, polenul, praful de casă, mucegaiurile, diferitele alimente sau medicamente, veninul de albină sau viespe sînt alergeni, iar mecanismul de producere a suferinței se datorește descărcărilor de mediatori care au loc ca urmare a cuplării dintre acești alergeni și anticorpii strict specifici fiecărui alergen în parte.

Imunoglobulinele E, adică anticorpii specifici acestui tip de reacție, sînt cantitativ crescuți la unii indivizi, numiți din această cauză atopici, adică predispuși să facă boli alergice. Această predispoziție (atopia) se moștenește; una din caracteristicile ei este tocmai faptul că în mod natural imunoglobulinele E (numite și reagine) sînt crescute la acești indivizi.

Reacția de tipul II (citotoxică) este, spre deosebire de reacția de tipul I, inițiată de anticorpii dirijați fie împotriva unui component antigenic al celulei, fie împotriva unei haptene sau a unui antigen bine fixat de o anumită celulă din organism. Anticorpul este de obicei imunoglobulina G sau M iar celulele împotriva cărora este dirijat anticorpul sînt fie hematiile, fie leucocitele, fie trombocitele.

Aproape ca regulă, în acest tip de reacție intervine complementul, care evident dă impuls proceselor patologice ce se succed după prima parte a reacției, adică după cuplarea antigenului cu anticorpul

Scanned with OKEN Scanner

pe suprafața celulei. Ca urmare a activității complementului, chiar pe locul unirii antigenului cu anticorpul, deci pe membrana celulelor (care în acest tip de reacție sînt organul de șoc), se produc degradări în stratul molecular al membranei care se sfîrșesc cu distrugerea celulei (vezi fig. 47). Aceste celule, pe care se fixează anticorpii și pe suprafața cărora se desfășoară întregul șir de procese ale reacției alergice ce duc în cele din urmă la moartea celulei, pot fi nu numai elementele circulante ale sîngelui (hematii, leucocite, trombocite), ci și celulele oricărui organ din corpul bolnavului.

Din reacția de tipul II fac parte reacțiile posttransfuzionale prin incompatibilitate de grupă sanguină sau de factor Rh. Incompatibilitatea leucocitară e mai frecventă la femei după naștere și la bolnavii cărora li s-au făcut multe transfuzii. Anticorpii leucocitari sînt recunoscuți drept cea mai frecventă cauză a reacției febrile severe posttransfuzionale. Trombocitopenia posttransfuzională, care se întîlnește mai ales la cei cărora li s-au administrat repetate transfuzii (în procent de 5 la cei cu 1—10 transfuzii, 24 la cei cu 25—30 de transfuzii și 80 la cei care au primit cca 100 de transfuzii), face parte tot din tipul II de reacție alergică, dealtfel ca și boala hemolitică a nou-născutului sau trombocitopenia nou-născutului.

În același tip de reacție se încadrează alergiile la unele medicamente. Aceste alergii se manifestă sub formă de purpură (datorită trombocitopeniei), anemie hemolitică, granulocitopenie și se datoresc acțiunii citotoxice a anticorpilor împotriva medicamentului ce se fixează pe celulele sîngelui.

În toate aceste reacții alergice, antigenul poate fi chiar celula pe care anticorpii preformați se fixează în cantități mari sau antigenele care obligatoriu se fixează pe aceste celule. Cu alte cuvinte, organul de șoc nu mai este pielea, plămînul, tubul digestiv ca în reacția alergică de tip I, ci însești elementele figurate ale sîngelui sau oricare celulă din organism.

Distrugerea acestor celule cu ocazia repetatelor crize alergice duce evident la împuținarea lor (anemie, leucopenie, trombocitopenie etc.), cu toate urmările ce decurg de aici.

Reacția de tipul III (sau a complexelor antigen-anticorp). În acest tip de reacție, antigenul reacționează cu anticorpul formînd complexe care pot precipita fie în țesuturi (în jurul vaselor mici), fie în interiorul vaselor mici, fie în pereții vaselor, dînd naștere în unele cazuri unor tulburări secundare severe. Precipitatele amintite activează complementul și acesta, la rîndul lui, lezează celulele pereților vasculari, provocînd mici tromboze locale și extravazări perivasculare ce pot duce în final la necroze (mortificări de țesuturi) în cazul cînd aceste reacții au loc foarte violent. Cînd dimpotrivă, reacțiile decurg mai

Scanned with OKEN Scanner

blînd, modificările vasculare sînt mai atenuate şi se vindecă într-un răstimp variabil, fără să lase urme.

Aceste tulburări depind nu numai de cantitatea de anticorpi sau de alergeni care reacţionează la un moment dat, dar şi de gradul reactivităţii particulare a ţesuturilor care formează organul de şoc.

Caracteristica de a forma complexe care pot precipita aparţine anticorpilor ce iau parte la acest tip de reacţie. De aceea aceştia au fost numiţi anticorpi precipitanţi (fig. 50).

Spre deosebire de reacţia de tipul I sau II, pentru producerea cărora era necesară fixarea fie a anticorpilor pe celule (în reacţia de tipul I), fie a antigenelor pe celule (în reacţia de tipul II), în reacţia de tipul III nu este necesară o asemenea fixare. Anticorpii precipitanţi diferă calitativ de cei din reacţia de tipul I (anafilactici) sau de tipul II (citotoxici). Studiile făcute pînă în prezent n-au putut lămuri natura lor exactă (dacă sînt IgE, IgG sau IgM).

Şi în acest tip de reacţie complementul joacă un rol foarte important. Dintre bolile alergice care se produc după mecanismul reacţiei de tipul III enumerăm: boala serului, boala plămînilor de fermier sau a crescătorilor de păsări, anumite reacţii medicamentoase.

Tot în această categorie de reacţii alergice intră anumite forme de nefrită produse de efectul toxic pe care îl exercită complexele antigen-anticorp activatoare de complement la nivelul rinichiului, unde sînt filtrate din sînge. *Reacţia de tipul IV* (hipersenibilitatea întîrziată, hipersensibilitatea

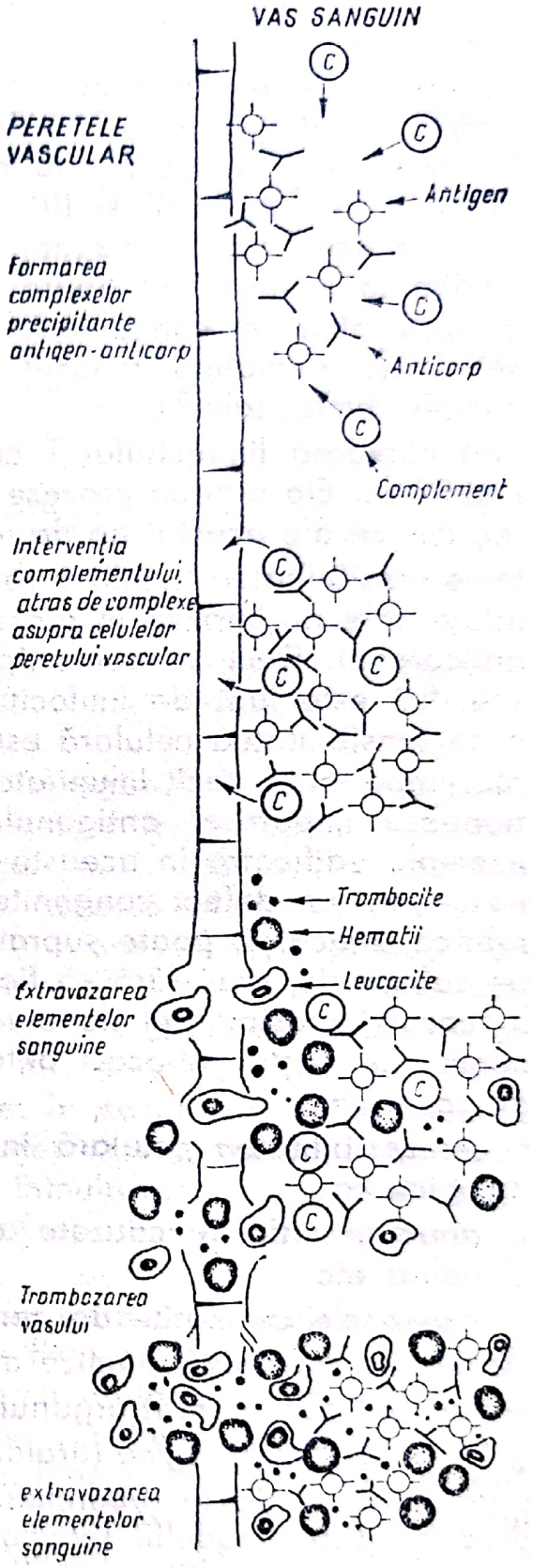


Fig. 50 — Fenomenele care se petrec în vasele sanguine în timpul desfăşurării reacţiei alergice de tipul III.

celulară, alergia mediată celular) este de fapt reacția inițiată de limfocitele alergizate, adică de populația de limfocite timice (limfocite T) care răspund specific la alergen (exact cum o fac anticorpii în reacțiile de tipul I, II și III). Cu alte cuvinte, locul anticorpilor este luat (în acest tip de reacție) de limfocitele T sensibilizate. Hipersensibilitatea celulară nu apare dacă limfocitele T lipsesc (de exemplu, în cazul absenței congenitale a timusului sau în cazul cînd la naștere se scoate animalului timusul sau cînd prin alte mijloace se înlătură complet limfocitele T).

Prin cuplarea limfocitului T cu alergenul specific se eliberează limfokininele. Ele produc procese inflamatorii responsabile de manifestările clinice ale acestui tip de reacție alergică.

Hipersensibilitatea celulară răspunde deci de acele aspecte ale imunității care nu implică în răspunsul la incitația antigenică producerea anticorpilor. Deci, în acest tip de reacție alergică, locul anticorpilor specifici este luat de limfocitul T sensibilizat la un anumit alergen. Hipersensibilitatea celulară este tot atît de importantă, dacă nu chiar mai importantă decît imunitatea umorală (adică imunitatea care reacționează împotriva antigenului prin producția de anticorpi). Un exemplu edificator în această privință îl constituie faptul că un copil născut cu un defect congenital, manifestat prin imposibilitatea de a fabrica anticorpi, poate supraviețui aproximativ șase ani fără terapie de substituție, deci fără să fie nevoie de a i se administra anticorpi. În cazul imposibilității de a răspunde prin imunitate celulară (dacă copilul se naște cu acest defect), el nu poate supraviețui mai mult de șase luni.

Hipersensibilitatea celulară intervine într-o mulțime de reacții imunologice ca:

— anumite infecții cauzate de brucele, Treponeme, *Histoplasma*, *Candida* etc.;

— așa-zisele dermatite de contact (ce apar după contacte repetate cu diferite substanțe chimice alergizante);

— rejetul (respingerea) organului transplantat;

— în bolile autoalergice (tiroidită, encefalită etc.).

Intradermoreacția la tuberculină, care se face în scop diagnostic, se produce după modelul reacției de tipul IV (fig. 51). În acest tip de reacție alergică, unirea antigenului cu limfocitul se poate explica prin faptul că limfocitul prezintă pe suprafața lui locuri de unire care întrunesc caracterele unor anticorpi. Acești anticorpi sînt bine fixați pe celula limfocitară prin fragmentul Fc, lăsînd liber fragmentul Fab,

Scanned with OKEN Scanner

care de fapt poartă pe suprafața sa grupările combinative. Nu s-a reușit să se precizeze dacă aceste grupări specifice de pe suprafața limfocitului T sînt chiar anticorpii care s-au fixat strîns pe celulă sau sînt porțiuni specializate de pe suprafața limfocitului foarte asemănătoare cu anticorpii.

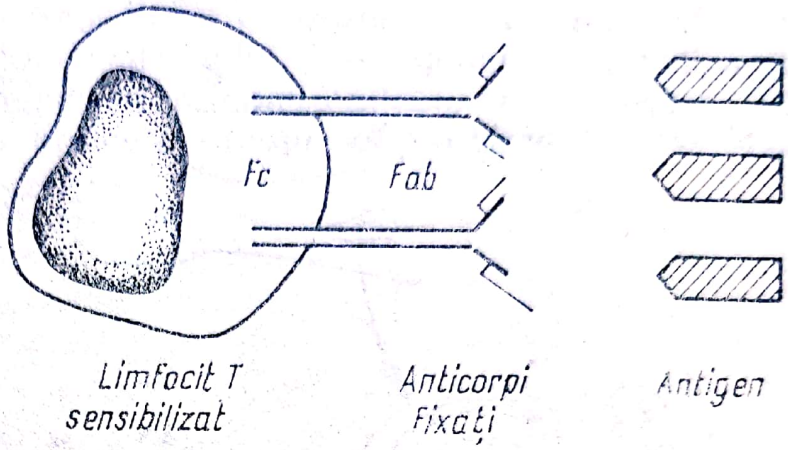


Fig. 51 — Reacția alergică de tipul IV.

In tipul IV de reacție, antigenul pătruns în organism este fixat la periferie (ia piele în cazul alergiei de contact, la locul organului transplantat în cazul transplantului de organ etc.). Aici leucocitele din sînge îl recunosc ca străin de organism. Această informație este dusă prin vasele limfatice de către leucocitele informatoare la primul grup de ganglioni. Limfocitele acestor ganglioni se înmulțesc în mod normal în fiecare clipă pentru ca cele tinere să le înlocuiască pe cele ce se distrug în sîngele periferic. Cam 6% dintre limfocitele ganglionului se înmulțesc pentru a regenera sîngele. In cazul în care ganglionul este „informat" de către leucocite că are loc o „invazie" antigenică, procentul de limfocite care încep să se înmulțească crește pînă la 19. Este ca și cum leucocitele „informatoare" ar stimula puternic ganglionul, făcîndu-l să intre în alertă.

Se produce astfel în „uzina" acestui prim grup de ganglioni (deci cel mai apropiat grup de locul în care este fixat antigenul) prima armată de limfocite capabilă să lupte eficient cu antigenul. Ulterior, aceste limfocite plimbate prin torentul limfatic vor intra în toți ganglionii corpului informîndu-i de pericol sau mai bine zis predîndu-le „tiparul" armei cu care este înarmat „inamicul". Din acest moment tot sistemul ganglionar este informat să producă limfocite „special instruite" împortiva alergenului „invadator".

Timpul ce se scurge de la primul contact cu antigenul și pînă la formarea unei armate de limfocite purtătoare de locuri specifice pe

suprafața membranei lor, gata să reacționeze cu antigenul, este de 4—5 zile (fig. 52).

Începînd din acest moment, oricînd ar reveni antigenul (se înțelege, același antigen care a provocat reacția de alarmă prima dată), găsește o armată numeroasă de limfocite special instruite să-l blocheze

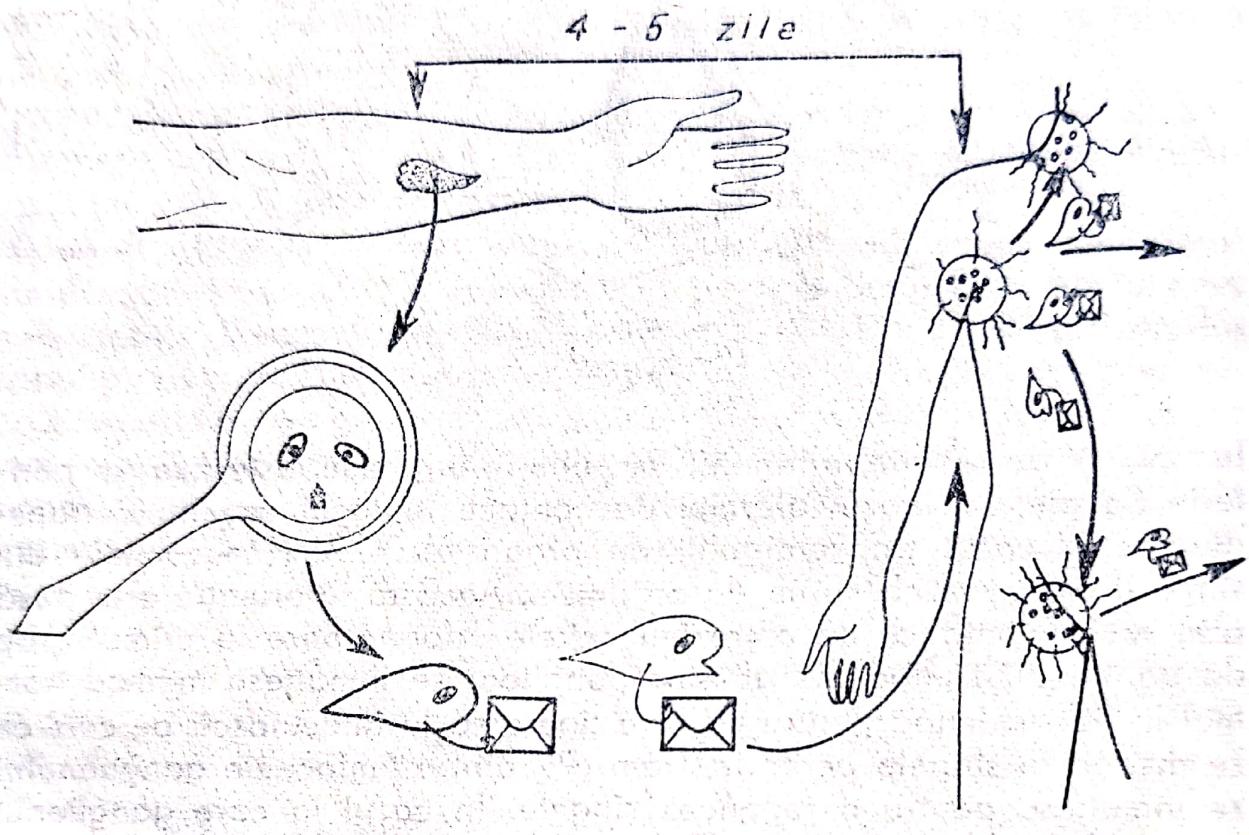


Fig. 52 — Informarea leucocitară a întregului sistem imunoformator în reacția alergică de tipul IV.

oriunde și indiferent în ce număr ar invada organismul. Același lucru se întîmplă în cazul în care antigenul persistă încă în organism (de exemplu, cazul grefelor de organe).

Ca și în situația reacțiilor antigen-anticorp, și în cazul reacției antigen-limfocit sensibilizat se eliberează o serie de substanțe care produc creșterea permeabilității vasculare, inhibarea migrării macrofagelor prin țesuturi, apariția unor modificări celulare. Aceste substanțe au fost numite mediatori chimici ai reacției întîrziate sau limfokine.

În cadrul reacției, celulele T devin citotoxice (adică prin eliberarea

Scanned with OKEN Scanner

masivă de limfokine pot omorî celule străine organismului sau chiar celule proprii) și de aceea au fost numite celule-*killer* [1] (fig. 53).

Trebuie menționat că nici unul dintre tipurile de reacție descris anterior nu are loc în organismul alergicului atît de schematic cum a fost prezentat. De multe ori asistăm la un adevărat „dans războinic" între celulele sensibilizate de tipul limfocitului T, antigenul liber, anticorpii liberi, complementul, complexele antigen-anticorp etc. Fiecare din aceste elemente poate în anumite situații să protejeze sau să facă rău gazdei.

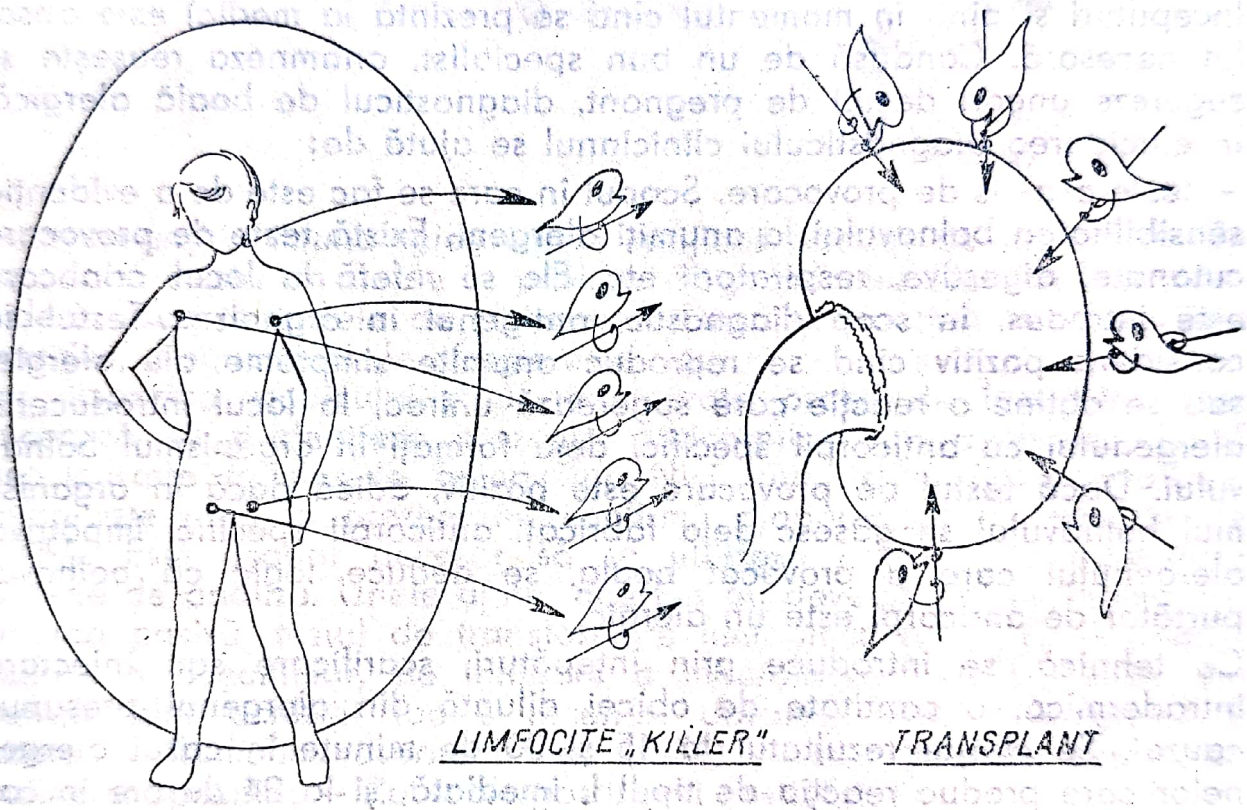


Fig. 53 — Armata de apărare a organismului, informată foarte precis, respinge tot ceea ce este străin acestuia.

[1] Killer = ucigaș (lb. engleză).

care ocupîndu-se cu diagnosticul bolii alergice, arată etapele ce se impun parcurse și conchide că uneori acest diagnostic este foarte greu de pus.

Diagnosticul de boală alergică se pune de regulă în servicii de specialitate; pentru stabilirea lui e obligatorie parcurgerea mai multor etape:

– *anamneza* (rememorarea semnelor de suferință a bolnavului de la începuturi și pînă în momentul cînd se prezintă la medic) este absolut necesară. Condusă de un bun specialist, anamneza reușește să sugereze uneori destul de pregnant, diagnosticul de boală alergică. În elucidarea diagnosticului clinicianul se ajută de:

– teste așa-zis de provocare. Scopul în care se fac este de a evidenția sensibilitatea bolnavului la anumiți alergeni. Există teste de provocare cutanate, digestive, respiratorii etc. Ele se referă la locul prin care este introdus, în scop diagnostic, antigenul în organism. Testul se consideră pozitiv cînd se reproduc anumite simptome ale alergiei sau se obține o reacție care sugerează unirea, la locul introducerii, alergenului cu anticorpii specifici deja formați în organismul bolnavului. Dacă testul de provocare este pozitiv, adică dacă în organismul bolnavului se găsesc deja fabricați anticorpii specifici împotriva alergenului care a provocat boala, se deduce logic că bolnavul purtător de anticorpi este un alergic.

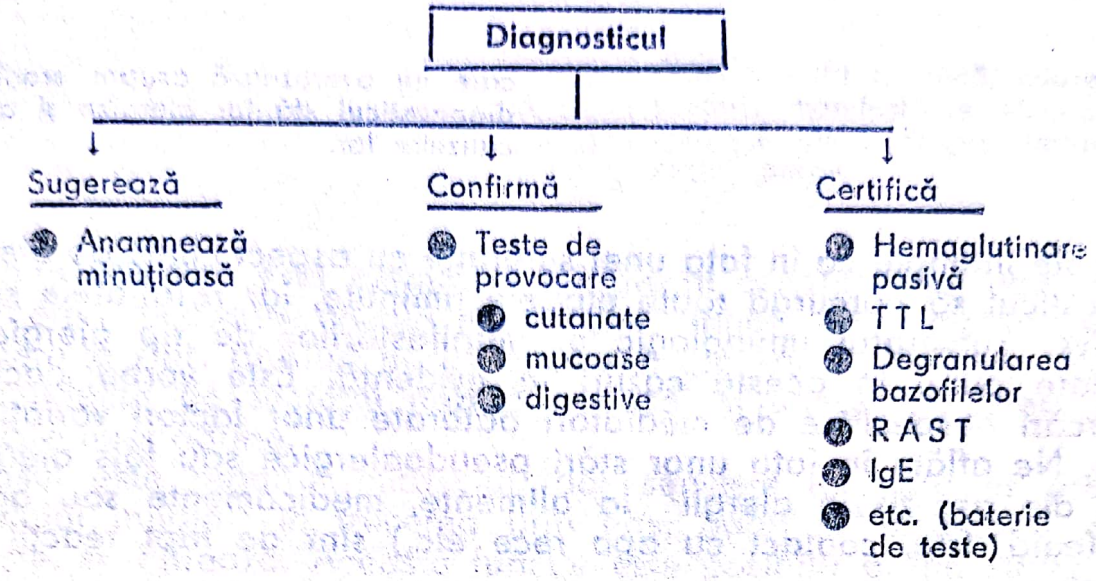
Ca tehnică, se introduce prin înțepături, scarificare sau injectare intradermică, o cantitate de obicei diluată din alergenul presupus cauzal. Se citește rezultatul la 15 și 30 de minute în cazul alergenelor care produc reacția de tipul I, imediată, și la 24 de ore în cazul în care produc reacție de tip întîrziat. În cazul testelor de provocare respiratorii, alergenul se inhalează, iar la testele digestive (unde alergenul suspectat este un aliment), se ingeră o cantitate mică din alimentul respectiv.

Testele de provocare nu sînt lipsite de risc; de aceea se fac în cabinete specializate, unde la nevoie pot fi luate măsuri de combatere a eventualelor neplăceri ce se pot ivi la organisme foarte sensibilizate.

Testele de provocare pot confirma sau nu diagnosticul de boală algerică sugerat de anamneză (tabelul II).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II



— *investigațiile imunologice* vin în sprijinul testelor de provocare. Se fac dacă există un dubiu în privința diagnosticului sau dacă se consideră riscante testele de provocare. Dacă și acestea dau rezultate pozitive, diagnosticul de alergie este sigur.

La dispoziția medicului stau nenumărate probe de laborator care încearcă să evidențieze prezența anticorpilor sau a limfocitelor T sensibilizate în sîngele bolnavului. Nici una, însă, dintre analizele imaginate pînă în prezent nu confirmă diagnosticul cu precizie de 100%. Este așadar necesar să se utilizeze adeseori o adevărată baterie de analize. Unele dintre acestea au devenit clasice (hemaglutinarea pasivă, testul de transformare limfoblastică — TTL — degranulare a bazofilelor, de inhibare a macrofagelor etc.). Altele, din contră, sînt achiziții foarte recente: dozarea imunoglobulinelor E totale — *Radioimunosorbent Test* (RIST) — sau dozarea imunoglobulinelor specifice — *Radioalergosorbent Test* (RAST).

Toate aceste teste de laborator prezintă unele neajunsuri, și anume: se lucrează cu destul de mare dificultate; rezultatul nu este întotdeauna fidel; trebuie făcute mai multe teste deodată, tocmai pentru a înlătura indicele de eroare; nu răspund la imperativul urgenței diagnosticului (rezultatele se obțin abia după cîteva zile).

In practica alergologică se lucrează de regulă cu două dintre aceste trei etape — anamneza și testele de provocare —, rezultatul putînd fi astfel obținut cu destulă precizie pe loc sau cel mult de la o zi la alta.

Scanned with OKEN Scanner

care ne avertizează asupra erorilor în diagnosticul stărilor alergice și asupra cauzelor lor.

Se poate întîmpla ca în fața unei suferințe cu aspect clinic de alergie, diagnosticul să parcurgă toate etapele amintite, iar rezultatele să fie negative. Substratul imunologic al manifestărilor de tip alergic nu se poate pune în aceste cazuri în evidență. Este vorba deci de descărcări nespecifice de mediatori datorate unor factori variați din mediu. Ne aflăm în fața unor stări pseudoalergice sau fals alergice. Multe din așa-zisele alergii la alimente, medicamente sau agenți fizici (cald, frig, contact cu apa rece etc.) sînt de fapt reacții fals alergice.

Alteori testele de provocare sau testele de laborator dau rezultate false pentru că bolnavilor li s-a administrat, în prealabil, anumite medicamente care modifică reacția așteptată. Aceste medicamente sînt preparatele cortizonice (Cortizon, Prednison, Superprednol, Volon etc.), antihistaminicele (Romergan, Feniramin, Clorfenoxamină etc.), simpatomimeticele (Efedrină, Alupent, Bérotec etc.). Este bine ca bolnavul care uzează de aceste medicamente să întrerupă tratamentul cel puțin 3–4 zile înainte de a i se face testele de provocare sau probele imunologice de laborator.

După cum se observă, diagnosticul de boală alergică nu este ușor de pus. El necesită experiență, multă acuratețe, răbdare și bineînțeles uneori ajutorul unor tehnici de laborator bine puse la punct.

Scanned with OKEN Scanner

descrie rinita alergică, cauzele care o produc, manifestările ei, dar nu pomeneşte nimic despre tratamentul acestei alergii.

Rinita alergică este răspunsul alergic al organismului cauzat de expunerea mucoasei nazale la alergenii inhalatori. Simptomele acestei suferinţe sînt: pruritul nazal, strănutul „în salve", rinoreea (scurgerea abundentă de secreţie nazală apoasă) şi uneori blocarea, pe rînd, a cîte unei narine.

Nasul este organul mirosului, dar serveşte totodată la prepararea aerului inhalat; în trecerea prin nas, aerul se încălzeşte, se umezeşte, se filtrează. Această funcţie este posibilă graţie structurii anatomice a nasului. Suprafaţa de contact a aerului cu mucoasa nazală este mărită de cele două compartimente ale nasului şi de îndoiturile formate de cornetele nazale. În interiorul nasului, aerul ia contact cu mucoasa nazală foarte vascularizată, care încălzeşte aerul rece înainte ca acesta să pătrundă în plămîni. Vasele sînt controlate de nervi constrictori (ramuri ale nervului simpatic), care reduc circulaţia la nivelul mucoasei, mărind astfel spaţiile de pătrundere a aerului prin labirintul din interiorul nasului. Nervii vasodilatatori (parasimpatici), dimpotrivă, producînd dilataţia vaselor, strîmtorează locurile de trecere a aerului, încălzesc interiorul nasului şi fac ca aerul să fie umezit de secreţiile nazale mai abundente în aceste condiţii (de vasodilataţie). Aproximativ 400 cm^3 de apă sînt folosiţi de suprafaţa mucoasei nazale în fiecare 24 de ore sub formă de secreţii.

Secreţia nazală este formată din mucus elastic, aderent, în care se găsesc anticorpii IgG, în cantităţi mai mici, şi IgA în cantităţi mai mari. Ei reprezintă 20—25% din proteinele secreţiilor nazale şi principala formă de imunitate cîştigată împotriva infecţiilor căilor respiratorii.

În mucusul nazal se găseşte şi lizozomul, care reprezintă un important mijloc de apărare antibacteriană dată fiind capacitatea sa de a digera membranele celulare ale multor bacterii şi a anumitor polenuri.

Nasul este un filtru eficient pentru particulele cu dimensiuni mai mari de 10 microni.

Inflamaţia mucoasei nazale poate fi produsă de infecţii, mirosuri puternice, răceala suprafeţei corpului, conflicte psihice, inhalarea polenului la persoane alergice, inflamaţia mucoasei sinusurilor feţei ş.a.m.d.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii care fac rinite alergice, nu diferă sub nici un aspect de persoanele sănătoase în ceea ce privește forma interiorului nazal sau funcționarea lui. Cu toate acestea, cînd un bolnav este expus la alergenii inhalanți, el prezintă evidentele fenomene de rinită, în timp ce individul nealergic la aceeași substanță, indiferent de cantitate, nu manifestă nici un simptom. Se bănuiește că mucoasa alergicilor

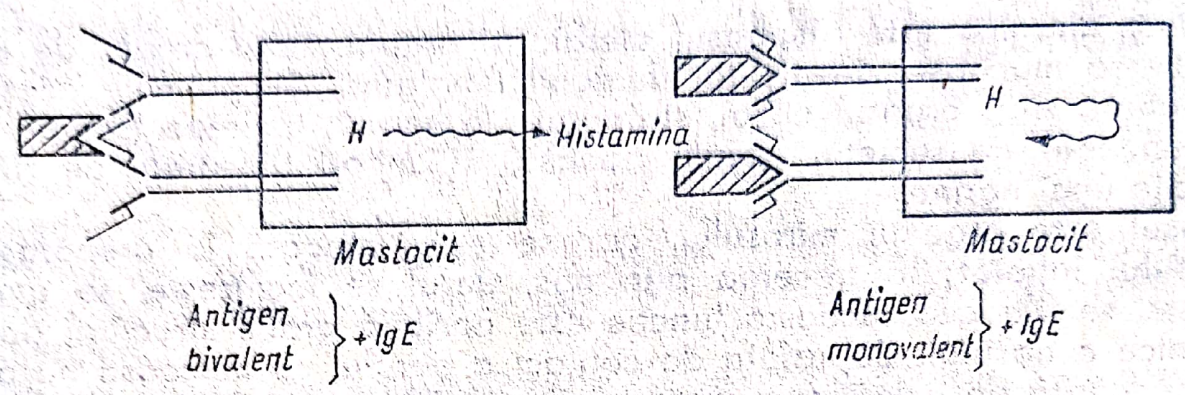


Fig. 54 — Antigenul bivalent declanșează reacția alergică. Antigenul monovalent o blochează.

este mai permeabilă la alergene decît mucoasa oamenilor sănătoși. Alergenii dizolvați de către enzimele lizozomiale pătrund în stratul bazal al mucoasei nazale, care este foarte bogat vascularizat. În acest strat se găsesc de asemenea multe celule bazofile și mastocite. Mucoasa căilor respiratorii, în general, și mucoasa nazală, în special, sînt foarte bogate în celule de acest tip, localizate chiar sub epiteliu, unde sînt rapid accesibile alergenilor solubilizați. Amîndouă tipurile de celule sînt bogate în granulații de histamină. Pe aceste celule sînt fixați anticorpi. La majoritatea bolnavilor care fac rinită alergică, ca și la cei care fac alte boli alergice (de tipul I), acești anticorpi se numesc reagine. Ei fac parte dintre imunoglobulinele E. Acestea sînt puternic fixate pe mastocite și bazofile prin fragmentul Fc. Fragmentele Fab (adică fragmentele reactive) sînt libere să se cupleze cu antigenul. Antigenul trebuie să fie neapărat bivalent (deci să se unească cu cîte o valență de fiecare anticorp) pentru a face un pod între două mastocite dotate cu IgE. În cazul în care antigenul este monovalent, reacția alergică nu are loc (fig. 54).

În momentul cînd are loc cuplarea antigen-anticorp (ionii de Ca^{++} și Mg^{++} joacă un rol important în acest complicat proces), aproape instantaneu histamina din interiorul celulei este expulzată în exterior. Expulzarea nu se face prin ruperea membranei celulare a bazofilului sau mastocitului; s-a dovedit că acesta e un proces secretor. Histamina, odată eliberată, produce hiperemie și edem al mucoasei nazale.

Scanned with OKEN Scanner

Gradul de sensibilitate variază la bolnavii alergici în funcție de existența sau concentrația alergenului în atmosferă. De pildă, bolnavii care fac rinită la polen, au manifestări alergice numai în perioada cînd există polen în atmosferă. În restul anului sînt complet asimptomatici. Mai mult decît atît, chiar în perioada cînd există polen în atmosferă, intensitatea simptomelor variază de la un an la altul. În verile calde și secetoase polenul, în cantitate mare, este plimbat de vînt iar simptomele se manifestă mai puternic. Dimpotrivă în verile ploioase, simptomele sînt mai atenuate.

Suferința este exacebrată de acțiunea unor factori nespecifici (fum, infecții, mirosuri iritante etc.) asupra mucoasei nazale, alături de expunerile la alergene. Același lucru se întîmplă în cazul cînd pe o mucoasă nazală deja stimulată de factori nespecifici, se adaugă factorul pur alergic.

După cum se vede, mucoasa nazală reacționează numai pe o singură cale, într-un singur fel, la o varietate de stimuli. Acești stimuli, extrem de variați, pot acționa separat sau concomitent, pe perioade limitate de timp (în cazul alergenilor la polen, mucegaiuri atmosferice etc.) sau în tot cursul anului, dar numai în anumite condiții (în cazul alergiei la praf de casă, fulgi, *daphnia* etc.), cînd bolnavul vine în contact cu alergenii în mediul lui obișnuit. În acest caz, simptomele dispar în momentul cînd bolnavul își schimbă mediul și deci nu mai vine în contact cu alergenii cauzali.

Sînt însă și situații cînd bolnavul suferă de așa-zisă rinită cronică, ce se manifestă în tot cursul anului mai mult sau mai puțin supărător, fără perioade de remisiune completă, sau cu ameliorări de scurtă durată, independente de schimbarea mediului sau de tratamentul efectuat. Pacienții cu rinită cronică sînt de obicei oameni adulți peste 40 de ani (în 80% din cazuri) și cel mai adesea femei (în peste 70% din cazuri). De regulă ei prezintă sinuzite hiperplastice și polipi nazali sau sinuzali. În aproape o treime din cazuri, acești bolnavi mai prezintă una sau mai multe manifestări, suferințe considerate a fi tot alergice (eczeme, urticarii, astm bronșic, alergie la medicamente etc.). Foarte mulți prezintă infecții rino-sinuzale. Este greu de spus dacă aceste infecții sînt supraadăugate pe terenul deja alergic și receptiv la infecții sau, din contră, infecția de lungă durată a creat starea de alergie. În orice caz, o mare parte dintre aceste rinite cronice beneficiază de tratamentul antialergic specific numai după ce s-a aplicat tratamentul antibiotic și antiinflamator al infecției sinuzale.

Scanned with OKEN Scanner

în care facem cunoștință cu structura și modul de funcționare ale plămînului în scopul de a înțelege mai bine capitolul următor.

Cutia toracică, în care sînt adăpostiți cei doi plămîni, este formată din coaste, mușchi intercostali și diafragmă — un mușchi ce separă toracele de abdomen. Plămînii sînt înveliți într-o foiță care se răsfrînge pe peretele toracic și pe diafragmă, creînd de fapt un spațiu virtual delimitat de cele două foițe. Ele se numesc pleure și rolul lor este de a face aderentă și mobilă legătura între torace, diafragmă și plămîn. Pentru că între cele două foițe ale pleurei presiunea este negativă și pentru că plămînul este elastic, el va urma fidel orice mișcare de du-te (inspir)-vino (expir) a cutiei toracice (și diafragmei).
În plămîn se găsește un sistem de conducte care duce aerul din afară spre interior. El începe cu traheea, continuă cu bronhiile principale (dreaptă și stîngă) care se divid în bronhii de gradul II și III ș.a.m.d pînă la bronhii mici (bronșiole) și bronhii terminale (fig. 55). Acestea sfîrșesc în niște saci — saci alveolari — care seamănă cu un ciorchine de strugure. Laolaltă, sacii alveolari dau plămînului aspectul buretos și elastic. Aici sîngele încărcat cu bioxid de carbon (CO_2) din organism este adus pentru oxigenare prin niște vase foarte mici, numite capilare sanguine (fig. 56).
Toate bronhiile formează împreună arborele bronșic. Acesta este învelit în interior de un strat de celule prevăzute cu cili vibratili (epiteliul bronșic). Aceștia se mișcă de jos în sus în permanență. În epiteliul bronșic se deschid din loc în loc glande din profunzime care secretă mucus; datorită mișcărilor cililor, mucusul se repartizează uniform pe suprafața interioară a bronhiilor și în cele din urmă este propulsat spre exterior.
În acest mucus se găsesc imunoglobulinele (în special IgA, dar și IgG și IgM). Aceste globuline, cu rol de anticorpi, sînt fabricate de organism ca răspuns la invazia microbiană pe care o suferă omul în decursul existenței sale. Acest „asalt" microbian zilnic asupra organismului se dă mai ales prin plămîni. Anticorpii sînt capabili să neutrolizeze microbii și să-i facă inofensivi.
Dintre toți acești anticorpi, IgA joacă cel mai important rol în apărare. Ea constituie prima linie de apărare a plămînilor împotriva microbilor și virusurilor care pătrund pe căile aeriene odată cu aerul inspirat. La bronșiticii cronici și la fumători, IgA este scăzută, ceea ce explică puterea redusă de apărare la infecții a acestor indivizi.

Scanned with OKEN Scanner

Linia a doua de apărare o formează leucocitele, mastocitele, plasmocitele și alte celule cu rol de apărare care se găsesc în țesutul lax de sub epiteliul bronșic. Aceste celule au capacitatea să secrete imunoglobuline de tipul IgA și IgG. De asemenea au proprietatea de

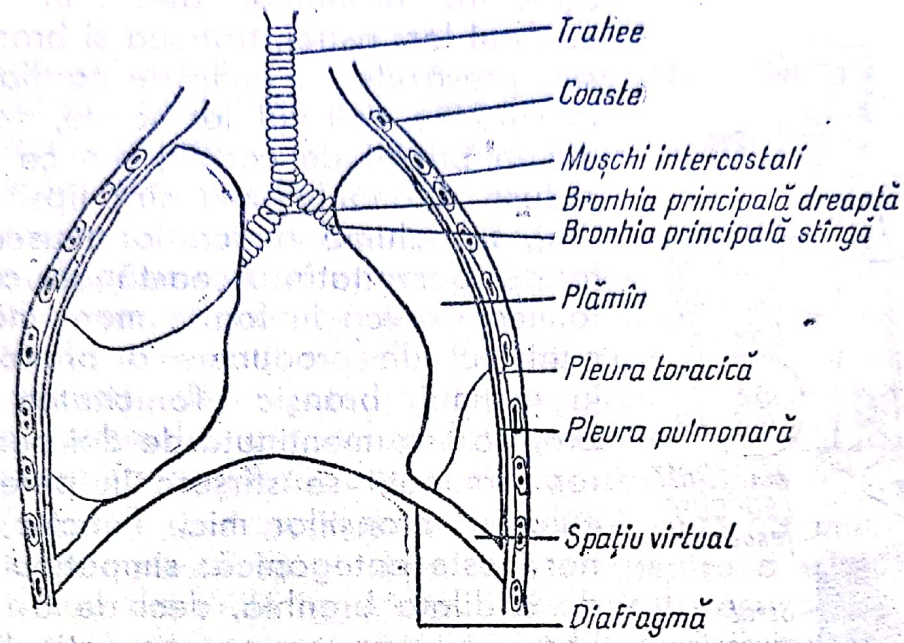


Fig. 55 — Reprezentare schematică a unei secțiuni prin cutia toracică.

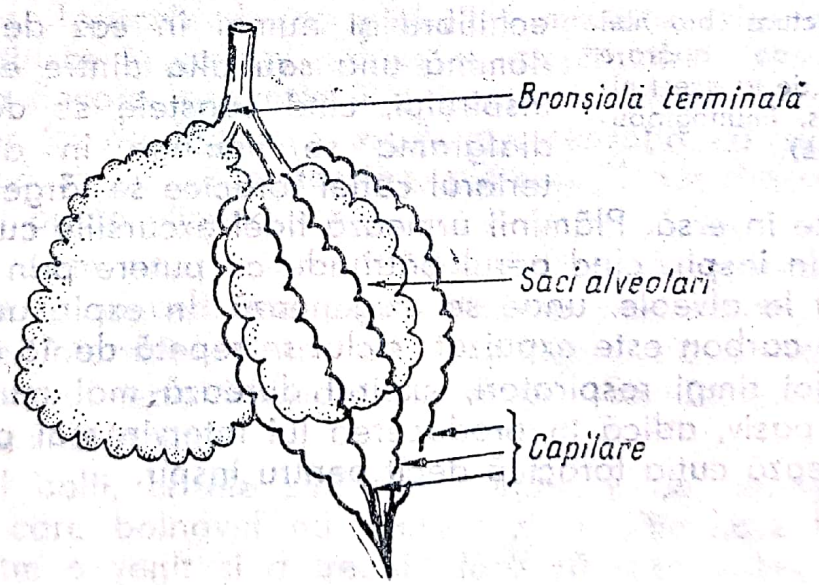


Fig. 56 — În plămîn, sacii alveolari sînt înconjurați de o rețea de capilare.

a se mobiliza dintr-un loc în altul, de a fagocita microbii sau particulele străine organismului, de a produce substanțe cu rol în dilatarea vaselor locale sau substanțe antitoxice.

Scanned with OKEN Scanner

Epiteliul bronșic stă pe un țesut lax format din fibre elastice și conjunctive care îl leagă de stratul imediat următor, stratul muscular. Consecutiv acestuia, spre exterior, se află stratul cartilaginos, de fapt inele de cartilaj care țin bronhiile mari deschise (fig. 57).

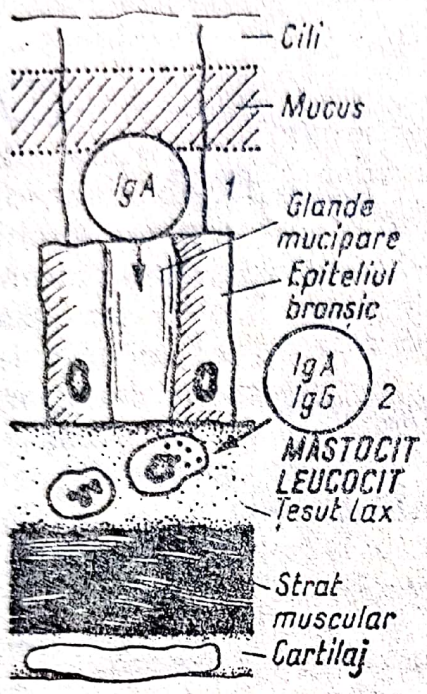


Fig. 57 — Structura bronhiei și modalitățile de apărare antimicrobiană de la acest nivel (cili, mucus, imunoglobuline).

Structura bronhiilor diferă în funcție de calibrul lor; astfel, traheea și bronhiile mari sînt prevăzute cu inele de cartilaj care, pe măsură ce calibrul lor scade, se transformă în bucăți de cartilaj din ce în ce mai reduse. Bronhiile mici sînt lipsite de cartilaj, în schimb tunica lor musculară este foarte dezvoltată. Această structură anatomică explică în foarte mare măsură mecanismul de producere a bronospasmului în astmul bronșic. Tonicitatea peretelui bronșic este menținută de doi nervi ale căror terminații se sfîrșesc în peretele muscular al bronșiilor mici. Funcția celor doi nervi este antagonică: simpaticul are rolul de a dilata bronhia, deci de a-i mări calibrul, în timp ce parasimpaticul (sau vagul) are rolul de a îngusta bronhia. În mod normal între aceste acțiuni există un echilibru și numai în caz de boală predomină una sau alta dintre ele. În cursul inspirului, cînd coastele se depărtează și diafgrama se împinge în abdomen, interiorul cutiei toracice se lărgește. În expir, mișcarea este inversă. Plămînii urmează fidel excursiile cutiei toracice, lărgindu-se în inspir, cînd aerul pătrunde cu putere prin tot arborele bronșic pînă la alveole, unde se oxigenează. În expir, aerul încărcat cu bioxid de carbon este expulzat; ciclul se repetă de 16 ori pe minut. Dintre cei doi timpi respiratori, expirul durează mai mult pentru că este un act pasiv, adică în producerea lui intervin mai puțini mușchi care mobilizează cutia toracică decît pentru inspir.

Scanned with OKEN Scanner

în care se descrie o boală alergică, astmul bronșic, dar care nu e întotdeauna numai alergică.

Astmul bronșic ocupă un loc special în patologia alergică. Acest lucru se datorează faptului că mecanismul de producere al astmului este deosebit de complex și frecvența din ce în ce mai mare din cauza poluării atmosferice.

Astmul bronșic este o tulburare majoră a respirației; medicii spun că este o dispnee [1] care apare în paroxisme (în crize). Inspirul se face relativ ușor, deoarece mărirea volumului cutiei toracice este comandată de mai mulți mușchi. Expirul durează mai mult și se face cu efort evident: aerul iese greu din plămîni, zgomotos, șuierător, din cauza spasmului generalizat al mușchilor bronhiilor mici. Aerul inspirat pătrunde cu viteză, deși bronhia este îngustată.

In expir (care în mod normal se face fără ajutorul mușchilor cutiei toracice) este necesar să se depună efort pentru a elimina aerul ce se găsește sub bronhiile îngustate. Cînd aerul trece prin acest spațiu strîmtorat, produce zgomotul șuierător (ralurile sibilante) atît de caracteristic crizei de astm. Cu tot efortul depus, aerul nu poate fi eliminat în întregime. Mai jos de nivelul spasmului bronhiilor rămîne aer în exces. Toracele devine globulos, mișcările sînt din ce în ce mai grele, din ce în ce mai reduse ca amplitudine. Bolnavul are impresia că la fiecare inspirație îi pătrunde în plămîn o cantitate mai mică de aer (și de fapt așa este), are senzația că se sufocă lent clipă de clipă și, cu toate acestea, plămînii îl dor din cauza aerului pe care nu-l poate elimina.

O criză de astm poate dura 15—20 de minute, uneori cîteva ore. Dacă crizele se succed una după alta, se zice că sînt crize subintrante; dacă intervalul dintre ele este scurt, de cîteva minute, se zice că bolnavul este în stare astmatică. Starea astmatică poate dura ore sau zile în șir.

La începutul bolii, crizele sînt rare, separate de intervale variabile de timp în care bolnavul nu simte nici o dificultate în respirație. Criza de astm a venit și a trecut fără să lase urme. Apoi crizele

---

[1] *Dispnee* — orice tulburare a respirației. Se cunosc mai multe tipuri de dispnee, de exemplu: *tahipnee* = respirația frecventă; *bradipnee* = respirația rară etc. Astmul bronșic este o dispnee cu caracter bradipneic, adică cu frecvență mai mică de 16 respirații pe minut.

Scanned with OKEN Scanner

devin din ce în ce mai frecvente și de durată mai lungă. Neglijate sau complicate, crizele evoluează către starea de rău astmatic.

Incidența crescută a astmului la vîrsta adultă se datorește faptului că astmul este neglijat sau insuficient tratat de la primele manifestări. Astmul poate apărea încă din copilărie. In S.U.A. 2,5% dintre copiii sub 17 ani sînt bolnavi de astm bronșic. Cercetările făcute în țara noastră de Seropian și colab. au arătat că majoritatea copiilor bolnavi de astm bronșic sau bronșită astmatiformă se vindecă, dacă sînt tratați de la primele simptome, și aproximativ 40% dintre ei continuă să sufere de astm la vîrsta adultă, dacă nu sînt tratați. Uneori apariția astmului este condiționată de terenul ereditar.

Evoluția astmului depinde de vîrsta pacientului, de tipul bolii. Deseori la pacienți cu aceeași formă de boală și aceeași vîrstă evoluția poate fi diferită. Aceasta pentru că nu există boală în care doi bolnavi să reacționeze mai diferit decît în astm. Și totuși astmaticii au o trăsătură comună, un fel de „stigmat" al bolii indiferent de cauza care a produs-o. Acest semn-martor al terenului astmatic este hiperreactivitatea bronșică la diverși excitanți din mediul înconjurător; este ca și cum la bolnavii astmatici ar exista o blocadă (cîștigată sau înnăscută) a nervului simpatic, nerv care realizează bronhodilatația.

Hipersensibilitatea bronșică a bolnavilor astmatici a fost demonstrată printr-o așa-zisă probă de provocare. Este știut de pildă că la începutul bolii și în perioadele de acalmie, probele care se fac pentru a arăta cît de bine funcționează plămînul sînt absolut normale. Dacă unui om sănătos i se dă să inhaleze cîteva minute o soluție de histamină 0,5–1% sau acetilcolină [1], acesta nu va reacționa în nici un fel. La bolnavul astmatic (chiar în perioada de acalmie, cînd omul se simte perfect) se va declanșa un bronhospasm, adică el va face o criză de astm de intensitate variabilă. Sensibilitatea bronșică la histamină sau acetilcolină există atît la bolnavii de astm alergic cît și la cei de astm nealergic.

Cu ajutorul acestei probe se poate descoperi eventuala predispoziție către astm la persoanele care nu prezintă nici o suferință. Statisticile arată că aproximativ 30% dintre descendenții care provin din familii în care părinții suferă de o boală alergică, au acest test pozitiv. La cei în familiile cărora nu există cazuri de boli alergice, testul este pozitiv în 15% din cazuri. Se consideră deci că la 15 din 100 de persoane există potențial astmatic; înseamnă că puse în anumite condiții de viață, de mediu, cu factori care irită sau favorizează infecțiile căilor respiratorii, aceste persoane — aparent sănătoase — se vor putea îmbolnăvi de astm. Știind aceste lucruri, cei care provin

[1] Substanțe capabile să producă spasm bronșic.

din familii de alergici sau de astmatici vor putea lua măsuri din timp pentru a evita boala.

Dintre factorii care pot provoca crizele de astm la persoanele predispuse menționăm: alergeni diverși, infecția, variațiile de climă (frigul, umezeala, ceața), poluanții atmosferici, fumatul, tulburările nervoase, dezechilibrele glandulare, efortul fizic. Doi dintre factorii enumerați sînt considerați esențiali în provocarea sau întreținerea bolii: alergia și infecția căilor aeriene. Ceilalți factori au rol mai ales în declanșarea și agravarea crizelor de astm. Pe acest considerent astmul a fost împărțit în două categorii:

– astmul alergic sau extrinsec, care apare la bolnavii atopici;
– astmul infecțios sau intrinsec.

Așa cum am explicat mai înainte, bolnavii atopici sînt purtătorii unei predispoziții bizare, de cele mai multe ori transmisă ereditar, de a manifesta hipersensibilitate în contact cu anumite substanțe din mediul exterior (numite pentru aceasta alergene), inofensive pentru omul normal. Această predispoziție se traduce prin producerea de reagine, anticorpi specifici împotriva alergenilor la care este sensibil bolnavul. Reaginele, despre care se știe astăzi că sînt IgE, se fixează pe bazofilele și mastocitele ce se găsesc în piele sau în diferite organe (așa-numitele organe de „șoc"). Alergenii la care este sensibil bolnavul se cuplează cu reaginele și provoacă o reacție alergică însoțită de simptome alergice. Aceste simptome variază în funcție de organul unde are loc reacția. Ea se datorește descărcării de histamină și alte substanțe cu același efect (mediatori), responsabile de fenomenele de rinită, criză de astm etc.

Astmul alergic apare la vîrstă tînără la persoane care au bolnavi alergici în familie. Deseori se asociază sau este precedat de alte manifestări alergice. Probele imunologice efectuate la astfel de bolnavi arată existența reacțiilor pozitive la alergeni și creșterea procentului de IgE serică. La acești bolnavi criza de astm se declanșează în anumite condiții: în contact cu alergenii sau după viroze respiratorii, după emoții puternice, expunere la frig sau substanțe iritante ale căilor respiratorii. Expunerea bolnavului numai la alergenii la care este sensibil, declanșează criza de astm bronșic. Aceasta cedează însă imediat după scoaterea din mediul alergic, iar bolnavul nu mai prezintă nici un simptom în decurs de cîteva ore. Un exemplu în această privință îl constituie astmul alergic la praf de casă. În cursul nopții, la bolnavul care doarme în mediu cu praf de casă (deci în contact cu alergenii la care este sensibil) se declanșează criza de astm. Dimineața, cînd iese din casă, deci din mediul cu alergeni, nu mai are nimic. Adeseori acești bolnavi nu sînt crezuți de anturaj și poate nici de medicul neavizat tocmai pentru că în afara

Scanned with OKEN Scanner

crizei nu prezintă nici un semn de boală. Deci odată cauzele declanșatoare de criză înlăturate, bolnavii nu mai au nici un simptom. Între crize acești bolnavi au perioade variabile de completă acalmie, de remisiune totală.

Cea mai mare parte dintre acești astmatici sînt alergici la praful de casă care conține de fapt un acarian (*Dermatophagoides pteronisimus*), responsabil de alergia la praf. Urmează în ordinea frecvenței alți alergeni ca: fulgii, mucegaiurile, polenul, *Daphnia* (un crustaceu cu care se hrănesc peștii de acvariu), medicamentele.

Tabloul clinic caracteristic al astmului alergic este adesea mascat de prezența unei infecții bronșice sau a unor focare de infecție sinuzală **capabile să întrețină o infecție bronșică**. De regulă, după o perioadă de timp mai lungă sau mai scurtă astmul alergic netratat etiologic evoluează spre infectare bronșică.

Bolnavii de astm alergic sînt mai receptivi la infecții decît oamenii sănătoși din cauza congestiei mucoasei nazale și bronșice provocată de reacția alergică. Infecția bronșică agravează evoluția astmului alergic, pentru că ea constituie o iritație permanentă a bronhiilor. În această situație, crizele devin din ce în ce mai frecvente (în intervalul dintre crize bolnavul nu se remite complet, fenomenele de bronșită persistînd). Infecția bronșică evoluează pe acest teren astmatic alergic cu exacerbări și remisiuni, exacerbările bronșitice anunțînd de regulă crizele de astm.

Această formă de astm alergic infectat (numit și astm mixt, spre deosebire de astmul alergic neinfectat, numit astm pur) seamănă foarte bine cu astmul bronșic infecțios.

Astmul bronșic infecțios se manifestă de la început cu infecții sinuzale sau bronșice. Bolnavii sînt „sensibili" la răceli, adică se infectează bronșic foarte repede în perioadele umede și reci ale anului. În momentul în care infecția cedează, crizele de astm scad în frecvență și intensitate.

Se consideră că procentual cele două forme de astm sînt egale.

Scanned with OKEN Scanner

în care se arată că pentru unii oameni polenul minunatelor flori de primăvară este cauza unor suferințe intense dar pasagere.

Polinozele sînt toate manifestările alergice la nivelul căilor respiratorii provocate de polen. Ele produc anual cîteva luni de suferință la aproape 5% din populație, constituind adevărate epidemii sezoniere. Se știe că unele plante sînt polenizate de insecte; la cele mai multe însă, polenizarea depinde de vînt, care împrăștie polenul în atmosferă. În felul acesta atmosfera se încarcă de grăuncioare invizibile de polen care pot parcurge zeci de kilometri.

Diametrul particulelor de polen purtate de vînt este de 10—100 microni. Particulele mai mici sau mai mari nu pot fi antrenate de curenții de aer. Grăunțele de polen sînt oprite de mucoasa nazală umedă, de faringe, laringe și trahee, dar fiind prea mari, nu pot pătrunde mai adînc pe bronhii în plămîni. Aceste particule nu-i deranjează în nici un fel pe oamenii normali. Pentru atopici, însă, ele constituie alergeni care provoacă reacții alergice. Nu toți atopicii sînt sensibili la polen, iar cei sensibili, manifestă această particularitate numai la un anumit fel de polen (de graminee, de tei etc.). Așa stînd lucrurile, suferința polinozicilor va fi limitată în timp de perioada existenței polenului la care sînt alergici. În momentul cînd în atmosferă nu mai există polen, suferința lor ia sfîrșit pentru încă un an de zile.

Dealtfel este foarte interesant de observat că simptomele sînt în directă legătură cu expunerea la polenul din atmosferă. Cu cît cantitatea de polen din aer crește, cu atît simptomele alergice cresc în intensitate. Odată cu scăderea cantității de polen (de pildă cînd plouă) scad și semnele de suferință pînă aproape de dispariție. Iarna cînd polenul lipsește din atmosferă, bolnavul este complet asimptomatic. Simptomele diferă de la an la an, pentru că și cantitatea de polen din atmosferă variază de la an la an, în funcție de bogăția eflorescenței, numărul zilelor cu vînt, abundența ploii etc.

Ca orice suferință alergică, ea apare în majoritatea cazurilor la o

Scanned with OKEN Scanner

vîrstă tinără. Odată cu înaintarea în vîrstă, simptomele scad în severitate.

Polinoza se manifestă prin senzația de „mîncărime" (de prurit) a pleoapelor, lăcrimare abundentă, pruritul vîrfului nasului și cerului gurii, scurgere apoasă abundentă din nas (rinoree), strănut repetat („în salve"). De cele mai multe ori simptomele se opresc aici; alteori pot apărea senzație de gîdilătură în gît, tuse seacă, senzație de lipsă de aer, de sufocare, greutate în respirație, expir șuierător. Mai rar, cei foarte sensibili pot prezenta adevărate crize de astm bronșic provocate de polen.

Suferințele enumerate dispar odată cu polenul din atmosferă.

CAPITOLUL XXIX

care se ocupă de o manifestare alergică rară dar extrem de periculoasă.

Alergia la insecte a fost semnalată pentru prima dată se pare în anul 2641 î.e.n.: în mormîntul unui faraon e descrisă moartea regelui din cauza unei mușcături de viespe.

În literatura medicală primele cazuri de alergie la insecte, urmată de moarte subită, au fost publicate începînd din anul 1811. Aceste manifestări de extremă gravitate erau puse la început pe seama efectului otrăvitor al veninului. Abia în 1925 s-a arătat că reacțiile devin din ce în ce mai severe pe măsură ce contactul cu insecta se repetă la același individ și că acesta poate fi desensibilizat (adică poate deveni imun la mușcăturile ulterioare).

Alergia la insecte poate apărea sub două forme. De fapt e vorba de două căi principale, dar diferite de pătrundere în organismul uman a produselor de la insecte:

— *calea inhalatorie*. Alergenii sînt constituiți din particule, fragmente din corpul insectelor;

— *calea transcutanată*. Alergenul este constituit din saliva sau veninul insectei injectat prin pielea intactă odată cu mușcătura sau înțepătura.

Incidența alergiei la insecte este scăzută în ciuda expunerii continue a oamenilor la numărul imens de substanțe produs de insecte de tot felul [1].

Teste cutanate făcute cu diverși constituenți ai corpului insectei au dat rezultate contradictorii: unii bolnavi alergici la insecte au teste negative sau false pozitive iar persoane fără nici un fel de simptom au teste pozitive.

Simptomele alergiei la insecte sînt în majoritatea cazurilor (98%) reacții de tip imediat, manifestat prin urticarie sau șoc anafilactic grav, uneori cu sfîrșit fatal. Numai un număr mic de cazuri se încadrează în reacțiile alergice de tip întîrziat ale căror simptome se dezvoltă la 24 de ore pînă la 10 zile și sînt asemănătoare cu boala serului. Ulterior, însă, la o nouă mușcătură a aceluiași tip de insectă, reacția se transformă în aproximativ 1/5 din cazuri în reacție de tip imediat.

---

[1] Să dăm numai un exemplu: clasa Hexapodelor numără mai mult de un milion de varietăți, cu o fantastică putere de reproducere. Unele insecte pot produce pînă la 40.000 de ouă zilnic; altele pot avea dintr-o duzină de ouă mai multe mii de urmași.

Sensibilitatea la insecte se dezvoltă foarte rapid după primele expuneri la alergenul cauzal, dar mulți dintre indivizii alergizați își pierd treptat sensibilitatea după un contact prelungit cu insectele ce au provocat alergia.

Hipersensibilitatea la înțepătura de insecte cu reacție puternică sau cu reacție anafilactică mortală se datorește aproape în întregime insectelor din ordinul Himenopterelor (albina, viespea, bărzăunul etc.).

De menționat însă că deși foarte mulți oameni sînt înțepați de albine sau viespe, numărul acelora care fac reacții alergice de tipul amintit este mic.

Unii dintre bolnavii alergici la înțepătura unor insecte pot face alergie la mușcătura altor insecte din același ordin. Faptul este posibil deoarece veninul acestor insecte are anumite substanțe comune mai multor tipuri de insecte, ceea ce dă în aceste cazuri alergie încrucișată.

Simptomele apar foarte repede după înțepătură (la cîteva secunde pînă la un minut). Reacțiile alergice de tipul șocului anafilactic sînt foarte violente și adesea sfîrșesc prin moarte în decurs de 15—30 de minute, unele cazuri neajungînd să beneficieze de tratament medical. Morțile fulgerătoare se datoresc probabil injectării alergenului direct într-un mic vas de sînge.

Peste 75% dintre cei care fac reacții alergice au în familie rude apropiate cu alergii diverse, unii chiar cu alergii la insecte.

Trebuie să se facă deosebirea între apariția tulburărilor alergice de tipul șocului anafilactic la bolnavii alergici, la care simptomele pot apărea după o singură înțepătură, și tulburările ce survin la indivizii mușcați de foarte multe insecte deodată. Aceștia din urmă pot fi persoane nealergice, care din cauza cantității mari de venin introduse deodată în organism, și nu ca urmare a unei reacții antigen-anticorp, prezintă la cîteva ore după înțepătură edeme (la locul înțepăturilor sau generalizate), dureri de cap, febră, curbatură, spasme musculare, convulsii etc.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXX

care se ocupă cu descrierea unei boli pe care toți o cred de natură alergică, dar care în majoritatea cazurilor are alte cauze.

Urticaria este din ce în ce mai des întîlnită în condițiile vieții actuale. Boala atinge maximum de frecvență între 21–35 de ani și afectează mai mult femeile. Statisticile recente apreciază că aproximativ 20% din populația globului a suferit sau suferă de diferite forme de urticarie.

Posibilitățile de reacție ale pielii la o gamă foarte variată de cauze este foarte restrînsă. În ciuda acestui fapt, dermatologii recunosc peste 3 000 de boli de piele diferite. Între acestea, leziunile alergice joacă un rol foarte important.

Cea mai banală, cea mai des întîlnită dar care dă cel mai mult de lucru medicului dintre toate bolile alergice este urticaria.

Ea se caracterizează prin erupție mai mult sau mai puțin intensă, uneori generalizată, pruriginoasă, fugace, sub formă de placarde albe sau roșietice, asemănătoare cu leziunile produse prin contactul cu frunzele de urzică.

Urticaria acută apare uneori brusc, însoțită de ușoară febră, tulburări gastrointestinale (grețuri, constipație, diaree etc.) și trece în cîteva zile spontan sau după tratament. Alteori, indiferent că apare brusc sau se instalează încetul cu încetul, persistă luni de zile cu mici pauze, de ore sau zile, adică devine cronică. În aceste cazuri, apare de obicei la anumite ore din zi (mai ales după masă, spre seară) sau se repetă la eforturi fizice, suprasolicitări psihice, emoții, supărări etc.

Nu cu mult timp în urmă cel mai complet tratat de dermatologie editat la noi afirma: „Apariția ei traduce o reacție alergică, predominant vasculară a unor indivizi sensibilizați față de alergeni macromoleculari". Cercetările din ultimii ani în acest domeniu au modificat radical concepția amintită. Nu întotdeauna apariția erupției urticariene înseamnă o reacție alergică. Am putea spune chiar că numai un mic procent de urticarii sînt de natură alergică. Și nu întotdeauna urticaria de natură alergică apare la „indivizii sensibilizați față de alergenii macromoleculari".

Pentru a înțelege mecanismul enigmaticului fenomen care se numește urticarie vom face cîteva precizări. Prin alergie se înțelege o reactivitate schimbată a individului. Indivizii alergici manifestă hi-

persensibilitate la unele substanțe (alergeni) după contacte repetate cu ele. Ele nu sînt neapărat toxice iar la individul normal nu produc nici o reacție. Cînd organismul alergic vine în contact pentru prima dată (contact inițial) cu acești alergeni, începe să fabrice substanțe proteice denumite anticorpi. Anticorpii sînt strict specifici față de alergenul care le-a dat naștere. Cînd contactul cu același alergen se repetă (contact repetat), anticorpii sînt produși în cantitate mai mare. La un moment dat un nou contact cu alergenul cauzal determină anticorpii preformați să se cupleze brusc cu alergenul. Ca urmare a cuplării, se eliberează brusc și uneori masiv mediatorii, dintre care mai importantă am văzut că este histamina.

Manifestările clinice (adică suferința) ce urmează cuplării alergenului cu anticorpii specifici se datoresc cantității mari de histamină eliberată. Ele constau în urticarie, dureri de cap, diaree, crize de astm etc. Aceleași suferințe pot apărea și dacă se injectează histamină, deci fără să fi avut loc reacția alergică. De aici se poate deduce că urticaria este în ultimă instanță efectul descărcării de histamină (și de alți mediatori). Histamina se eliberează în organism nu numai în urma reacției alergice ci și datorită unei multitudini de cauze nealergice. Să exemplificăm: un bolnav face erupție urticariană ori de cîte ori mănîncă ouă. Dacă nu mănîncă ouă, nu face erupție urticariană niciodată. Testele la ouă sînt pozitive. Bolnavul este evident un alergic la ouă. Alt bolnav face erupție urticariană după o masă la care a mîncat și ouă. Ulterior a mai mîncat ouă dar n-a mai repetat erupția; într-o zi află de moartea unui coleg și vestea îl impresionează profund; în cîteva minute „s-a umplut" de urticarie. În acest caz nu este vorba de alergie, ci de eliberare de histamină sub influențe diverse (alimente nedigerate complet, emoții). De asemenea sînt bolnavi care fac urticarii la simpla apăsare a pielii sau la frig. Bolnavii a căror piele reacționează la simplă presiune se zice că au dermografism foarte accentuat (adică se poate scrie pe pielea lor prin apăsare). La acești bolnavi histamina nu se eliberează prin mecanism alergic, ci datorită unor factori nespecifici (incitație nervoasă, apăsare, frig etc.).

Deci urticaria nu înseamnă obligatoriu alergie. Ea este un mod de a reacționa al pielii atît la cauze alergice, cît și la cauze nealergice. Pielea este de fapt locul unde de foarte multe ori „răbufnesc" la exterior tulburări care se consumă departe, în interiorul organismului. Și urticaria este o astfel de răbufnire, alergică sau nu.

Pentru că nu există statistici, este foarte greu de spus ce procent din urticarii este de natură alergică. Studiind această problemă la 300 de pacienți cu urticarie, am constatat că numai 3% dintre ei făceau urticarie de cauză alergică și că 80% dintre aceștia erau de sex

Scanned with OKEN Scanner

feminin. Toți cei care se ocupă de această problemă sînt unanim de acord că urticariile alergice reprezintă un procent foarte mic din impresionantul număr de urticarii. Urticariile alergice pot apărea datorită alergizării la diferite alimente, la veninul unor insecte sau produse de insecte care pătrund pe cale inhalatorie, la diverse medicamente, după transfuzii etc.

Urticariile nealergice au cauze dintre cele mai variate:

– consumul de alimente bogate în histamină și capabile să producă urticarii: pești, crustacee, căpșuni, fragi, carne conservată etc.;

– existența unor proaste obiceiuri alimentare: alcoolul consumat din belșug, o masă copioasă cu alimente greu de digerat care permeabilizează mucoasa intestinală și lasă să treacă anumite alimente incomplet digerate;

– suferințele de tipul colitei sau litiazei biliare. Odată aceste boli digestive tratate, urticaria „rebelă la tratament" se vindecă;

– paraziții intestinali produc iritații mecanice și toxice locale, iar substanțele toxice ce se resorb prin mucoasa digestivă pot provoca urticaria;

– la femei se observă adesea apariția urticariei datorită unor tulburări hormonale (hiper- sau hipotiroidie, menopauză etc.);

– agenții fizici: frigul, căldura și lumina solară pot produce de asemenea urticarie;

– se citează cazuri de urticarie apărute la începutul anumitor boli ale sîngelui;

– uneori hepatita acută debutează cu erupție urticariană;

– se cunosc urticarii, mai ales cronice, produse sub influența unor stări nervoase și psihice ca surmenajul, nevroza etc.;

– boli cronice ca diabetul, tuberculoza se pot însoți de urticarie.

Lista cauzelor care pot provoca erupții urticariene se poate prelungi. Este însă important de reținut că aceste cauze odată înlăturate, urticaria dispare de la sine.

Condițiile de viață actuale pun individul în situații propice apariției urticariei. Așa se explică de ce de această boală suferă mai ales populația țărilor avansate și în procent mai ridicat – populația urbană.

Întrucît urticaria constituie o boală care pune dificile probleme de diagnostic și tratament, mai cu seamă cînd se cronicizează, este necesar ca bolnavul să se prezinte la medic de la primele semne de suferință.

Scanned with OKEN Scanner

care ne face cunoștință cu o situație întîlnită în viață, dar și în medicină: vrînd să faci bine, se întîmplă să iasă rău!

Boala serului este rară în momentul de față, cînd difteria și tetanosul, în tratamentul cărora se întrebuințează serul imun de cal, aproape au dispărut.

Serul de cal hiperimun (bogat în anticorpi antitetanici sau antidifterici) este o proteină străină organismului uman, care va fabrica anticorpi anti-„ser de cal". La o nouă administrare de ser de cal, organismul astfel „sensibilizat", care posedă deja anticorpi anti-„ser de cal", va manifesta semnele bolii. Mecanismul intim constă în cuplarea serului de cal (antigenul) cu anticorpii deja formați în organism. Astfel iau naștere în interiorul vaselor complexe de dimensiuni diferite, formate din anticorpi și proteina străină (serul de cal), capabile uneori să producă tulburări grave.

Riscul de apariție a bolii serului este direct proporțional cu cantitatea de ser administrată și cu calea de administrare; procentul este de 50 la cei care au primit doze mai mari de 200 ml de ser sau la cei care au primit serul intravenos.

Boala serului este mai frecventă la adult decît la copil.

Serul imun de cal se întrebuințează astăzi după transplant de organe în imunosupresia cu ser antilimfocitar.

Boala serului se poate manifesta în două feluri:

a) reacția anafilactică imediată este cea mai frecventă și cea mai periculoasă. Manifestările sale sînt alarmante și de cele mai deseori se sfîrșesc cu moartea.

Simptomele apar la aproximativ o jumătate de oră după injecția de ser. Cu cît simptomele apar mai repede, cu atît severitatea manifestărilor este mai mare. Caracteristic este pruritul, cu sau fără erupție urticariană, generalizat, starea de astenie marcată, senzația de apăsare pe piept (uneori respirație șuierătoare), scăderea treptată a tensiunii sub valorile normalului (colaps) și — în cazurile severe — „stopul" cardiac urmat de moarte.

La locul injecției poate să apară roșeață sau prurit. Uneori această manifestare locală este singurul simptom al reacției anafilactice imediate.

Mai frecvent reacțiile de tip imediat se întîlnesc după injecții repetate de ser antilimfocitar; accentuăm că în aceste cazuri, simptomele apar chiar dacă pacientul primește concomitent Prednison și Azothioprină,

medicamente care opresc, dar nu în totalitate, formarea anticorpilor; b) reacția întîrziată este cea de a doua formă de manifestare clinică a bolii serului. Ea nu trebuie să se confunde cu tipul de reacție alergică întîrziată (tipul IV).

Manifestările apar în a 8-a, a 12-a zi de la injecție. Primul semn este eritemul la locul injectării sau inflamația locală cu adenopatie regională (ganglionii învecinați se inflamează). Ulterior se declanșează o erupție urticariană generalizată adesea asociată cu indispoziție și febră. Concomitent pot apărea inflamații dureroase ale articulațiilor, edeme de tip nefritic și leucopenie.

Manifestări foarte asemănătoare cu boala serului pot apărea ca urmare a unor reacții alergice la medicamente. Penicilina se pare că reproduce cel mai des simptomele tip boala serului.

Cercetările pe animale au arătat că serul de bou injectat la șoarece este metabolizat în același ritm ca și proteinele proprii pînă în a 8-a zi de la injectare. Începînd din această zi, cantitatea de proteină străină care dispare din organism în 24 de ore crește rapid pînă în ziua a 12-a, cînd devine practic nedetectabilă. Din ziua a 12-a, însă, își fac apariția în sînge anticorpii specifici împotriva proteinei străine (de bou), în cantitate din ce în ce mai mare. S-a putut dovedi că dispariția rapidă a antigenului începînd din ziua a 8-a s-ar datora apariției anticorpilor în circulație. Aceștia se combină cu antigenele formînd complexe solubile. Aceste complexe sînt „cărate" de polimorfonucleare și depozitate în intima vaselor, unde produc fenomene inflamatorii.

Complexele formate din antigen și anticorp reacționează cu complementul circulant (fapt pentru care complementul sanguin scade în perioada formării complexelor). Complexul antigen-anticorp împreună cu complementul produc leziuni inflamatorii și mai importante la nivelul vaselor mici ale organelor (vezi fig. 50). Miocardita, artritele, nefritele și alte boli cu caracter inflamator sînt consecința inflamației vaselor mici din toate organele.

In general se consideră că boala serului îmbină două categorii de tipuri de reacție alergică. Astfel urticaria face parte din tipul I de reacție alergică, în timp ce artralgiile, limfadenopatia (afectarea ganglionilor) fac parte din tipul III de reacție alergică (după clasificarea Gell-Coombs).

Se admite că leziunile produse în boala serului sînt cu atît mai mici și trec cu atît mai repede cu cît cantitatea de ser introdus în organism este mai mică.

Scanned with OKEN Scanner

în care se descriu reacţiile adverse la medicamente şi apoi se prezintă medicamentul ca un alergen ce poate produce manifestări alergice variate şi necaracteristice, unele dintre ele foarte periculoase.

Reacţiile alergice la medicamente au devenit din ce în ce mai frecvente odată cu dezvoltarea industriei chimice şi diversificarea medicamentelor.

De la început trebuie făcută deosebirea între reacţiile adverse la medicamente şi reacţiile alergice la medicamente.

Prin reacţii adverse se înţeleg efectele secundare nedorite şi acţiunile negative ale medicamentelor.

Reacţiile alergice la medicamente fac şi ele parte din marea grupă a reacţiilor adverse la medicamente, dar, spre deosebire de acestea, au ca mecanism de bază reacţia între antigenul medicamentos şi anticorpul specific împotriva medicamentului, format în organism ca urmare a sensibilizării la antigenul medicamentos.

Între reacţiile adverse la medicamente se numără:

Supradozajul — survine cînd medicamentul este administrat în cantitate mare sau cînd se acumulează zi de zi, deşi este dat în doze obişnuite. Aşa se întîmplă, de exemplu, în cazul cînd pacientul suferă de o maladie renală sau hepatică.

Intoleranţa la un anumit medicament apare în mod normal cînd medicamentul se dă deodată în cantitate mai mare decît doza uzuală. Sînt unele persoane care au intoleranţă chiar şi la dozele uzuale. De exemplu, dacă cineva înghite deodată şase tablete de aspirină, poate avea greţuri, vărsături, dureri de stomac. Unele persoane au aceleaşi fenomene de intoleranţă la numai o jumătate de tabletă de aspirină.

Idiosincrazia este o reacţie anormală a anumitor persoane la unele medicamente. Ea se datoreşte unui deficit enzimatic, care permite medicamentului să interfereze în metabolismul celular. De exemplu, s-a observat că un anumit procent din populaţie prezintă hemoliză [1] la antimalarice de sinteză (Clorochin, Hidroxiclorochin etc.). Cercetările ulterioare au dovedit că persoanele care manifestau idiosincrazie faţă de Clorochin, aveau un deficit enzimatic al globulelor roşii în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază. Antimalaricul interferează în acest caz cu procesele oxidative ale celulelor roşii deficitare enzimatic.

[1] Distrugerea hematiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Alte exemple de idiosincrazie sînt polinevrita apărută după tratament cu hidrazida acidului izonicotinic și anemia megaloblastică după anticonvulsivante.

Efectele alăturate ale medicamentului trebuie deosebite de cele alergice. Prin efect alăturat se înțelege efectul nedorit dar de neînlăturat al unui medicament; de exemplu, efectul sedativ al tuturor antihistaminicelor.

Efectele secundare ale medicamentelor constituie acele efecte nedorite survenite în urma administrării medicamentului, care într-un fel sau altul ar putea fi prevenite; ca exemplu de efect secundar al antibioticelor amintim sterilizarea florei microbiale intestinale în cazul utilizării lor timp îndelungat.

Reacțiile alergice sînt de fapt rezultatul răspunsului imun al organismului, care se traduce prin formarea anticorpilor specifici sau limfocitelor sensibilizate sau a amîndurora ca urmare a administrării unui anumit medicament la organismele sensibilizate.

Diagnosticul de alergie medicamentoasă ar trebui să se stabilească cu ajutorul laboratorului, care să evidențieze prezența anticorpilor specifici în sîngele bolnavului, anticorpi specifici îndreptați împotriva medicamentului incriminat ca alergic. Cum pînă la ora actuală nu s-a descoperit o analiză de laborator care să dea rezultate foarte precise, se recurge la o „baterie" de analize, adesea foarte laborioase și costisitoare. De aceea diagnosticul continuă să fie pus pe semnele clinice, și nu pe analizele de laborator.

Pentru a susține diagnosticul de alergie medicamentoasă este absolut necesar ca semnele clinice:

— să nu semene în nici un fel cu acțiunea normală a medicamentului;
— să apară chiar și la cantități foarte mici din medicamentul respectiv;
— să apară numai după o perioadă de inducție de cel puțin 5—14 zile de la prima administrare a medicamentului incriminat ca alergic, perioadă absolut necesară pentru ca organismul să formeze anticorpii specifici;
— să se manifeste prin simptomele clasice ale alergiei (urticarie, astm bronșic etc.) sau prin manifestări care să sugereze o boală imună (hepatită, nefrită, anemie hemolitică etc.);
— să reapară după administrarea în cantități foarte mici a aceluiași medicament;
— să fie reproduse de administrarea medicamentelor cu structură chimică asemănătoare, adică să poată da reacție alergică încrucișată.

Manifestările clinice ale reacțiilor alergice la medicamente sînt foarte variate și de aceea nu le vom descrie decît foarte sumar. Iată cîteva dintre cele mai importante:

Scanned with OKEN Scanner

a) Șocul anafilactic medicamentos se caracterizează prin apariția colapsului vascular (deci prăbușirea tensiunii arteriale) la cîteva minute, uneori chiar la cîteva secunde după administrarea, mai ales sub formă injectabilă, a medicamentului. Adeseori, dacă nu se iau măsuri de urgență, șocul anafilactic medicamentos poate avea sfîrșit letal. Trebuie menționată, tot ca formă de manifestare a reacțiilor alergice brutale, starea de prești alergic — noțiune introdusă în literatura medicală de către E. Seropian. Această stare se manifestă prin ameteli, eritem generalizat, palpitații, cu sau fără pierderea cunoștinței (de foarte scurtă durată) și scăderea tensiunii arteriale. Adeseori trece neobservată sau pur și simplu este greșit interpretată (drept frică de injecție, criză de isterie etc.). Dacă s-ar cunoaște și s-ar ține seama de această stare, multe dintre șocurile medicamentoase ar putea fi evitate (întrucît s-ar evita repetarea administrării medicamentului care a produs starea de prești).

Cea mai frecventă cauză a șocului anafilactic o constituie în ordinea frecvenței, alergia la penicilină, la substanțe opace întrebuințate în radiologie, la anestezicele locale, streptomicină etc.

b) Simptome întru totul asemănătoare bolii serului au fost observate după administrarea unor medicamente dintre care în frunte se află tot penicilina. Reacții similare au fost semnalate și ca urmare a alergizării cu streptomicină, sulfamide, unele substanțe radioopace etc.

In aceste cazuri, simptomele bolii alergice apar la 5—6 zile după administrarea medicamentului sau chiar mai tîrziu (pînă la a 14-a zi de la administrarea lui).

c) Manifestări cutanate deosebit de variate au fost descrise în cadrul reacțiilor alergice medicamentoase, fără ca ele să fie caracteristice unui anume medicament; acestea pot fi produse și prin mecanisme neimunologice.

Dintre acestea, cele mai comune sînt: pruritul care poate apărea ca singura manifestare a unei alergii medicamentoase sau poate precede celelalte manifestări; urticaria apare foarte frecvent singură, durează de obicei cîteva zile și trece după tratament sau, din contră, persistă săptămîni și luni după întreruperea medicamentului alergizant; uneori erupțiile cu aspect urticarian sînt strict localizate (la palme) și simetrice (în alergiile la luminal, piramidon); erupțiile cu aspect bulos se însoțesc de cele mai multe ori de febră, dureri abdominale sau dureri articulare. Medicamentele care pot provoca cel mai frecvent asemenea reacții sînt: sulfamidele, luminalul, piramidonul. O formă dramatică a alergiei la medicamente o constituie sindromul Lyell (sindromul combustiform): bolnavul este acoperit aproape pe întreaga

Scanned with OKEN Scanner

suprafață a corpului cu bule mari, pline cu lichid clar, ca și cînd ar fi opărit cu apă clocotită.

Alergia la medicamente se mai poate manifesta prin leziuni ale pielii cu aspect de eczemă (deci cu caracter strict local), anumite „dermatite de contact", întîlnite de regulă la cei care lucrează cu medicamente (alergie profesională).

d) Manifestările hematologice din cadrul reacțiilor alergice la medicamente interesează hematiile, leucocitele și trombocitele. Aici medicamentul joacă rol de haptenă, fixîndu-se pe membrana elementelor sanguine și stimulînd producerea de anticorpi specifici. Aceștia, odată formați, se unesc cu antigenul (fixat pe membrana celulei) și produc ruperea ei, ceea ce provoacă moartea celulei înainte de vreme. Astfel, numărul elementelor sanguine se micșorează. Această manifestare alergică se încadrează în tipul II de alergie imediată din clasificarea lui Gell și Coombs; în producerea ei, așa cum am văzut, un rol important îl joacă complementul (vezi fig. 47). Medicamentele incriminate pînă în prezent că pot da trombocitopenii sînt: chinina, chinidina, sulfamidele, meprobamatul, cloramfenicolul, fenilbutazona. Semnele clinice ale scăderii sub limită a trombocitelor sînt: sîngerările (din nas, gingii etc.), echimozele (vînătăile), peteșiile. Trombocitopenia se remite după întreruperea administrării medicamentului care a produs-o dar reapare imediat la reluarea tratamentului.

Leucopenia (scăderea numărului globulelor albe ale sîngelui) mergînd pînă la agranulocitoză (dispariția lor din sînge) poate fi produsă prin mecanism alergic de o multitudine de medicamente dintre care amintim: piramidonul, cloramfenicolul, fenotiazinele. Dacă se întrerupe tratamentul, numărul leucocitelor se reface în cîteva săptămîni; în unele cazuri leucocitele nu se mai refac și bolnavul moare prin infecții generalizate, consecință a lipsei de apărare.

Anemia hemolitică se produce prin același mecanism ca și trombocitopenia și leucopenia. De obicei, și mai ales cînd are loc o distrugere masivă de globule roșii, apare icterul; coloratia galbenă a bolnavului se datorește excesului de bilirubină rezultat din metabolizarea hemoglobinei din hematii. Aspirina, penicilina, metildopa, chinina, chinidina sînt cîteva din medicamentele cunoscute ca hemolitice.

e) Semne asemănătoare reumatismului — dureri articulare, însoțite chiar de fenomene inflamatorii — pot apărea după medicamente ca tetraciclina, penicilina, hidralazina etc. A fost descris de asemenea un sindrom asemănător lupusului eritematos, produs tot prin mecanism alergic.

f) Tulburările hepatice post-medicamentoase produse prin mecanism alergic pot fi de două feluri: un tip de tulburări, consecință a stag-

nării bilei în canalele biliare, manifestate prin stază hepatică, dureri, balonări după mese, icter, urini închise la culoare, scaune decolorate; un al doilea tip de simptome, foarte asemănătoare cu cele descrise anterior, se datoresc deteriorării celulelor hepatice.

Medicamentele care pot provoca asemenea tulburări, chiar în cazul administrării lor în cantități mici, sînt: clorpromazina, tiouracilul, sulfamidele, PAS-ul.

g) Tulburările renale se manifestă prin leziuni ale țesutului renal care se pot termina cu insuficiență renală.

h) Tulburările pulmonare constau din crize de astm asociate sau nu cu erupții urticariene; se întîlnesc în alergia la aspirină, penicilină, sulfamide.

i) O manifestare alergică destul de frecventă este starea febrilă însoțită sau nu de alte tulburări. Apare la cîteva zile de la începerea tratamentului cu medicamentul alergizant, crește progresiv și cedează imediat după întreruperea administrării. Dacă se continuă administrarea, poate apărea șoc anafilactic, cum se întîmplă după penicilină sau antiinflamatorii nesteroidice [1].

Dată fiind importanța problemei, s-au făcut studii amănunțite asupra alergiei la medicamente. Astfel, s-a putut constata că medicamentul singur nu poate constitui un alergen, adică nu poate induce formarea de anticorpi specifici. Acest lucru se datorește structurii simple a medicamentului. Pentru a deveni alergen, medicamentul trebuie să se lege puternic de o proteină din sîngele celui căruia i-a fost administrat.

Medicamentul care se unește de proteină se numește haptenă. Proteina cu care se unește haptena și care îi conferă proprietatea de a deveni alergen se numește cărăuș. Legătura între cărăuș și haptenă trebuie să fie covalentă (foarte stabilă) pentru ca acest compus să aibă putere antigenică. Ca să producă reacții alergice de tip imediat, haptena trebuie să aibă mai mulți determinanți antigenici pe aceeași moleculă, adică să fie un antigen plurivalent. Șocul anafilactic nu se poate produce, de pildă, decît prin antigeni plurivalenți. Alergenii univalenți vor fi blocați de anticorpi și reacția alergică nu se va produce (fig. 58).

Eliberarea de mediatori nu se declanșează și procesul alergic imediat nu are loc, dacă antigenul multivalent nu leagă cel puțin doi anticorpi.

---

[1] Medicamentele antiinflamatorii nesteroidice sînt acele medicamente capabile să reducă fenomenele inflamatorii, fără să aibă structura chimică steroidă, caracteristică cortizonilor. Din această grupă fac parte: piramidonul, aspirina, fenilbutazona, indometacina, rheopirinul etc.

Scanned with OKEN Scanner

Ca să apară manifestări asemănătoare bolii serului, e necesar să se formeze agregate între medicamentul antigenic și anticorpi. Aceștia vor atroge după sine activarea complementului și dezlănțuirea reacției alergice (fig. 59).

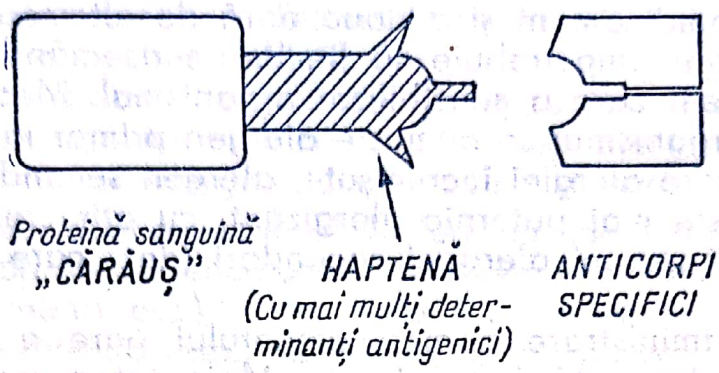


Fig. 58 — Medicamentul devenit alergenic se cuplează stabil cu o proteină sanguină și are mai mulți determinanți antigenici.

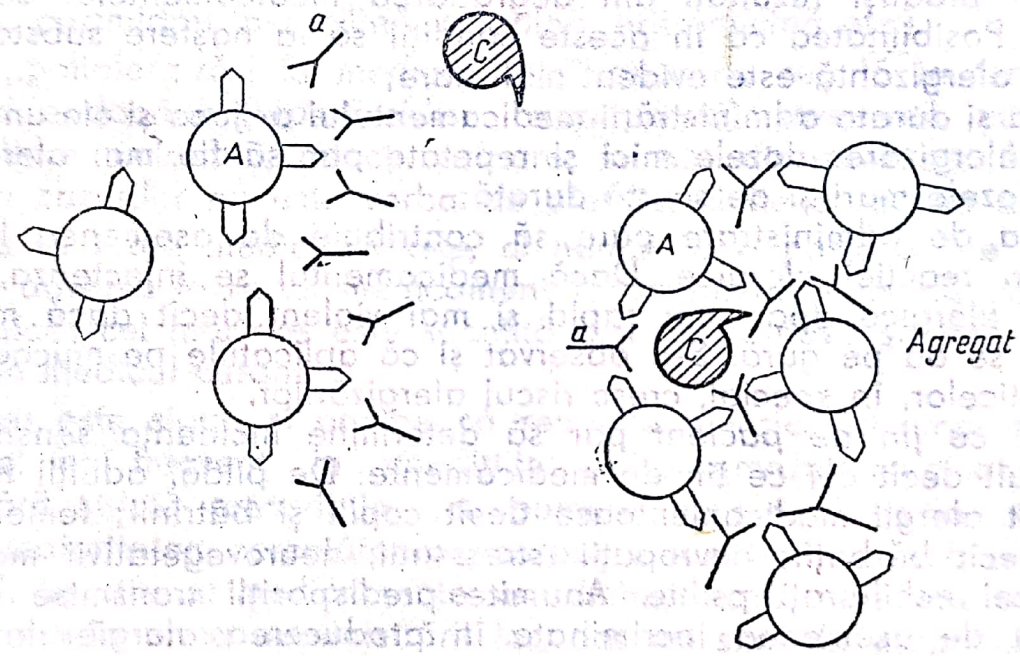


Fig. 59 — În reacțiile de tipul III (de exemplu, boala serului), se formează agregate între antigenele multivalente și anticorpii circulanți:
A — antigen; a — anticorp; C — complement.

În reacția de tip întîrziat, medicamentul antigenic inițiază un proces activ de sensibilizare limfocitară, care produce inflamația locală caracteristică.

Analiza reacției alergice la medicamente a arătat că la producerea ei concură o serie de factori; unii dintre ei țin de anumite particularități ale medicamentului, alții — de anumite caractere ale pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii care țin de medicament:
– structura chimică a medicamentelor joacă un rol în măsura în care dă posibilitate medicamentului să se lege stabil cu un cărăuș proteic care să-i confere caracterul de alergen complet;
– reacțiile încrucișate apar cînd alergia este declanșată prima dată de un anume medicament și a doua oară de alt medicament. Structura acestuia din urmă trebuie să fie foarte asemănătoare cu a primului medicament care a sensibilizat organismul. Medicamentul care a sensibilizat organismul se numește alergen primar iar medicamentul care a dat naștere alergiei încrucișate, alergen secundar. Cu cît alergenul primar este mai puternic alergizant, cu atît crește gama compușilor care pot deveni alergeni secundari (deci care pot da reacție încrucișată);
– modul de administrare a medicamentului pare a fi deosebit de important în crearea stării de alergie. Majoritatea reacțiilor alergice la medicamente apar mai ales cînd se administrează mai multe medicamente deodată. Amestecul de medicamente face ca în organism anumiți produși rezultați din degradarea medicamentelor să interfereze. Posibilitatea ca în aceste condiții să ia naștere substanțe cu putere alergizantă este evident mai mare;
– doza și durata administrării medicamentului ar juca și ele un anume rol în alergizare: dozele mici și repetate par să fie mai alergizante decît dozele mari și de scurtă durată;
– calea de administrare pare să contribuie de asemenea la producerea reacției alergice. Dacă medicamentul se injectează, simptomele alergice apar mai rapid și mai violent decît dacă medicamentul se dă pe gură. S-a observat și că aplicațiile pe mucoase ale antibioticelor, în special, cresc riscul alergizărilor.
Factorii ce țin de pacient par să determine incidența sensibilizării mai mult decît cei ce țin de medicamente. De pildă, adulții fac mai frecvent alergii medicamentoase decît copiii și bătrînii; femeile mai mult decît bărbații; nevropații, *stress*-ații, neurovegetativii mai mult decît cei echilibrați psihic. Anumite predispoziții transmise genetic au fost de asemenea incriminate în producerea alergiei la medicamente.
Studii de laborator de mare finețe au pus în evidență în sîngele celor tratați cu penicilină anticorpi antipenicilină. Pacienți la care s-au pus în evidență anticorpi-antipenicilină tolerau totuși penicilina. Existența anticorpilor împotriva unui medicament la anumite persoane nu înseamnă deci că persoana respectivă va face o anume reacție alergică la acel medicament. Prezența acestor anticorpi în sîngele unor persoane a fost interpretată ca avînd rol protector împotriva medicamentului, rol de anticorpi blocanți. Din această categorie fac parte IgG.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre medicamentele care produc astăzi cele mai multe accidente alergice penicilina stă pe locul I. Reacțiile alergice la penicilină se datoresc structurii chimice a acestui antibiotic. Avînd structuri asemănătoare, toate penicilinele (sintetice sau semisintetice) ca și cefalosporinele, vor putea da reacție alergică (de tip încrucișat) la indivizii sensibilizați deja la penicilină. Locul al II-lea în ordinea frecvenței îl ocupă streptomicina. Tetraciclinele și eritromicina dau excepțional reacții alergice. Sulfamidele pot da reacții alergice însoțite de febră. Se cunosc reacții alergice de tip încrucișat între sulfamidă și novocaină. Aceasta înseamnă că o persoană alergică la sulfamidă poate face ușor reacții alergice la novocaină și invers.

Aspirina pare să ocupe locul al III-lea ca medicament alergizant, urmată de grupa antipireticelor și analgeticelor (aminopirină, fenilbutazonă, fenacetină etc.). care, date fiind asemănările structurale, provoacă foarte adesea reacții alergice de tip încrucișat.

O mențiune specială trebuie făcută în legătură cu așa-zisa alergie la „toate medicamentele". Acest tip de „alergie" se referă la medicamente din clase diferite și cu structuri chimice foarte diferite (vitamina B_1, piramidon, penicilină, atropină, eritromicină etc.).

Aceste „polialergizări la medicamente" apar de regulă la femei cu tulburări endocrine (hipertiroidism, menopauză), *stress*-ate, cu afecțiuni biliare, colopatii, infecții urinare, micoze digestive etc. În majoritatea cazurilor nu este vorba de alergie, ci de o reacție adversă — și nu la toate medicamentele, ci numai la o parte dintre ele —. Reacția adversă la restul medicamentelor incriminate ca alergice este îndoielnică; cel mai des este socotită așa de bolnavă și preluată ca atare de medicul curant.

Un lucru este sigur, și anume că reacțiile alergice la medicamente apar cel mai frecvent în condițiile polipragmazei: medicamentele luate fără strictă prescripție, „cu pumnul" nivelează calea alergiei. Pentru majoritatea cercetătorilor, corpul uman rămîne încă o „cutie neagră". Se știe ce medicamente se administrează, ce efecte am dori să obținem în urma administrării lor, dar nu știm, în etapa actuală, ce se întîmplă în organism cu aceste medicamente luate de-a-valma. S-ar putea ca anumite părți, metabolizate de organism, să interfereze și să formeze compuși alergici mai ușor decît în cazul cînd medicamentele ar fi luate cîte unul.

Concluzia care se desprinde este obligativitatea de a se lua medicamente numai la indicația medicului, de a se evita prescrierea mai multor medicamente deodată și mai ales de a se administra cu mare precauție la persoanele cunoscute ca alergice.

Scanned with OKEN Scanner

în care se discută despre o boală apărută foarte recent, odată cu dezvoltarea vertiginoasă a industriei.

Alergia profesională e semnalată din ce în ce mai des în lucrările de specialitate. Dezvoltarea impetuoasă a industriilor de tot felul, utilizarea substanţelor chimice din ce în ce mai complexe şi mai active a sporit riscul alergizării.

In funcţie de calea de pătrundere a alergenului în organism, alergia profesională se manifestă mai frecvent sub două forme:

a) Alergia respiratorie se exprimă clinic mai rar prin rinite şi sinuzite şi mai ales prin astm bronşic. Se datoreşte inhalării pulberilor organice şi pătrunderii lor pînă la mucoasa bronşică. Alergia respiratorie se întîlneşte la muncitorii din fabricile textile, de confecţii, în industria blănurilor, la brutari, cofetari, vopsitori etc.

Substanţele cu care se lucrează în aceste industrii pot deveni alergeni la indivizii cu un anumit teren reactiv.

b) O altă formă de manifestare, relativ frecventă, a alergiei profesionale este dermatita alergică de contact. Ea constă în eczematizarea tegumentelor expuse contactului cu anumite substanţe chimice cu care se lucrează în unele industrii. In aceste cazuri trebuie făcută foarte bine distincţia între substanţe iritante şi substanţe alergizante. Substanţele iritante, acide sau caustice, acţionează direct asupra părţilor descoperite ale pielii. Substanţele alergizante nu sînt şi iritante, majoritatea oamenilor suportînd contactul cu ele fără să reacţioneze în vreun fel. O parte dintre oameni fac, prin contactul repetat cu substanţele alergizante, eczeme ale pielii. Aceste eczeme iau naştere prin mecanism alergic. Subsanţa chimică, de obicei simplă, acţionează la nivelul pielii ca o haptenă, deci ca un antigen incomplet, ea singură neputînd induce starea de reacţie alergică. Haptena trebuie să se fixeze pe o proteină din piele pentru ca să formeze un antigen complet, capabil să declanşeze mecanismul imunologic. Odată format, antigenul complet este recunoscut la locul de formare de către limfocite şi mastocite ca străin de organism şi blocat de către acestea pe loc. Apoi el este fagocitat de leucocite, care trecînd în drumul lor prin ganglioni, informează sistemul limfoformator de prezenţa alergenului în organism. Iau astfel naştere limfocitele „specific modelate" după forma antigenului. Contacte repetate cu antigenul la nivelul pielii vor face ca aceste limfocite să migreze la locul de pătrundere a alergenului în scopul de a-l bloca.

Scanned with OKEN Scanner

Aici au loc o serie de tulburări de ordin inflamator, responsabile de leziunile eczemei alergice de contact.
Dacă se întrerupe (se înlătură) contactul cu substanța alergizantă, toate tulburările dispar după perioade variabile de timp. Starea de sensibilitate la aceeași substanță poate dăinui însă vreme îndelungată (ani de zile), ceea ce înseamnă că la un nou contact cu această substanță, reacția alergică sub forma eczemei va apărea în decurs de 12–72 de ore de la noul contact.
Dermatita de contact face parte dintre reacțiile alergice de tip întîrziat; cercetările recente susțin că această manifestare alergică ar fi o formă parțială de autosensibilizare.
Diagnosticul de dermatită alergică poate fi stabilit în laboratoarele de alergie profesională prin examen amănunțit coroborat cu o foarte bună cunoaștere a mediului în care lucrează bolnavul. Unul dintre testele utilizate pentru evidențierea substanței chimice responsabile de alergie se face aplicînd pe piele o compresă semiocluzivă cu substanța în cauză; se folosesc concentrații foarte mici pentru a nu produce iritații. Testul se citește la 12–24–48–72 de ore. Această metodă de investigație simplă a fost introdusă în 1896 de către Josef Jadassohn și rămîne valabilă și astăzi.
Măsurile de protecție care se iau în prezent în industrie încearcă să micșoreze, printre altele, riscul alergizărilor.

Scanned with OKEN Scanner

unde se pun în discuție bolile de autoagresiune (autoalergie) și se încearcă explicarea succintă a mecanismului lor de producere.

Conceptul de boală autoalergică s-a conturat la începutul secolului nostru, odată cu definirea noțiunii de autoalergen și autoanticorp. Cercetările întreprinse de atunci și pînă în prezent au putut demonstra că reacția alergică împotriva antigenelor proprii nu este o reacție neobișnuită. În unele cazuri este foarte clar că reacțiile autoalergice joacă un rol foarte important în mecanismul de producere a bolii. Pentru a înțelege fenomenele de autoalergie reamintim cîteva principii de bază ale alergiei:

1 – Reacțiile alergice au loc numai dacă se secretă anticorpi, funcție care să știe că ține de populația limfocitară B sau/și de proliferarea liniei specifice alergizate a limfocitelor T efectoare.

2 – Răspunsul reacției alergice este strict specific nu la întreaga moleculă a alergenului, ci la determinantul alergenic. Determinantul alergenic sau antigenic este acea porțiune din alergen (sau antigen) cu greutate moleculară în jur de 1 000, capabilă să se combine cu un singur receptor al anticorpului. Moleculele antigenului (mai ales proteinele) au diferiți și multipli determinanți.

3 – Organismul are o populație de celule pe a căror membrană se găsesc receptori ce pot reacționa specific cu antigenul. Fiecare celulă de acest fel poartă pe membrana sa un singur tip de receptor. Apelînd la o imagine plastică, s-a zis că la primul contact cu aceste celule, alergenul își imprimă forma ca o ștampilă pe receptorul „virgin" de pe membrana celulei. Primul contact al celulelor efectoare cu alergenul este determinant în producerea tipului de reacție ce urmează; acest tip poate fi:

a) producerea de către aceste celule (dacă sînt limfocite B) a anticorpilor strict specifici împotriva alergenului care le-a imprimat ca o ștampilă forma sa;

b) producerea de către limfocitele T a unei serii strict sensibilizate la alergenul care le-a incitat dezvoltarea;

c) nu se produce nimic din toate acestea. Organismul răspunde printr-o stare de toleranță.

4 – Deci alergenul este capabil să imprime celulelor implicate în procesul alergic fie un răspuns pozitiv, care duce la multiplicarea lor,

Scanned with OKEN Scanner

fie un răspuns negativ, care duce la eliminarea lor. Eliminarea întregii serii de celule, în cazul răspunsului negativ, creează starea de toleranță a organismului la o anume substanță. Această substanță nu va fi considerată deci ca străină de organism și împotriva ei nu se vor produce anticorpi specifici. Ea va fi considerată „de a organismului", deci va fi tolerată de organism. Se înțelege că celulele care ar putea să blocheze specific această substanță, fie prin producerea de anticorpi, fie prin producerea de limfocite specifice sînt eliminate din competiție.

5 — Acest sistem imunitar format din limfocite B, producătoare de anticorpi și limfocite T producătoare de limfocite specifice, este capabil să recunoască ceea ce este străin de ceea ce este propriu organismului sau tolerat de organism.

Toleranța la anumiți compuși străini este o problemă de importanță deosebită; clarificarea ei deplină și posibiltatea de a o mînui după voință ar face din transplantul de organ o operație de rutină. Enigma bolilor autoalergice ar fi de asemenea dezlegată, bolile alergice înseși n-ar mai constitui poate o problemă

Tolerarea unor substanțe străine de către organism s-ar explica prin blocarea limfocitelor B de către antigen în prezența unor cantități mici de anticorpi bivalenți. Aceasta a fost interpretată ca o blocadă a limfocitelor B de către antigen sub o formă care le face insensibile la ajutorul limfocitelor T. Or, se știe că pentru a produce anticorpi, limfocitele B — odată sensibilizate — au nevoie de ajutorul limfocitelor T.

S-a observat că blocînd funcția imunitară a limfocitelor T, se poate declanșa boala autoalergică. Se pare că în mod normal, limfocitul T are funcția de a suprima autoalergenii. Așa se explică de ce bolile autoalergice se însoțesc foarte adesea de deficiențe imunitare.

Organismul uman, ca și al celorlalte animale, este într-o încordată luptă pentru păstrarea integrității și personalității sale. Sistemul imunitar este cel care dă această luptă, cel care păstrează caracteristicile cele mai intime ale organismului, așa cum au fost ele moștenite de la părinți, cel care apără și păstrează tiparul moștenit, de la naștere și pînă la moarte. În decursul generațiilor și ca urmare a unor influențe puternice de mediu se vor produce „mutații" în caracterele moștenite. Aceste mutații, în cazul cînd ajută individul la care survin să se adapteze mai ușor, vor constitui un progres și, evident, un pas în evoluție. În cazul cînd sînt nefolositoare individului, vor duce treptat la dispariția acelor indivizi la care au apărut. De regulă, orice este străin organismului va fi înlăturat printr-un proces complicat dar care nu dă greș.

Scanned with OKEN Scanner

De-a lungul întregii sale vieți, organismul se transformă zilnic (reînnoindu-și țesuturile multor organe). Datorită tiparului genetic (transmis din generație în generație) sînt păstrate toate caracteristicile moștenite. În această continuă reînnoire, celulele moarte, compușii celulari, substanțele proprii organismului modificate prin arderile interne pot deveni alergene, adică autoalergene, întrucît provin chiar din organismul propriu, dar sînt diferite chimic de structurile lui sănătoase și tinere. Toate poartă probabil vreun determinant antigenic destul de diferit de cel existent la omul normal. Toate au probabil potențial imunogenic. Cu toate acestea, un organism sănătos elimină orice reziduu biologic fără riscul de a provoca o maladie autoimună. Sistemul imunitar, dotat cu o mare precizie, „știe" să recunoască tot ce este inutil sau periculos organismului. Ba, mai mult, „știe" limita pînă la care se poate da lupta de eliminare a inutilului și a „vrăjmașului".

Cînd această „vigilență" slăbește din diferite cauze, „deșeurile" citologice proprii pot deveni antigene, adică autoantigene.

Anticorpii fabricați la incitația autoalergenilor se numesc autoanticorpi, pentru că sînt îndreptați împotriva unor compuși proprii organismului. Cantitatea lor crește pe măsură ce autoalergenele continuă să se elibereze. Autoanticorpii se vor uni cu autoantigenele și vor deschide lanțul reacțiilor patologice.

Alteori microbi sau virusuri pătrunși în organism modifică structura celulelor sau a proteinelor celulare. Aceste complexe, formate din microbi sau virusuri și proteinele proprii organismului sau numai din componentele microbiene sau virotice și componenți proprii ai organismului, pot deveni autoalergenici.

În alte cazuri, se poate întîmpla ca un anumit medicament să intre în combinație strînsă cu membrana unei celule și acest complex celulă-medicament să devină alergen. Împotriva lui reacționează anticorpii specifici împreună cu complementul sanguin și produc astfel liza celulelor. Dacă aceste celule sînt hematii, rezultatul este anemia hemolitică. Și pentru că procesul imunitar este incitat de produse proprii organismului (propriile lui hematii), vorbim de anemie hemolitică autoimună. Nu este neapărat nevoie ca o anumită particulă din medicament să se unească cu o hematie pentru ca aceasta să devină autoantigen; este suficient ca medicamentul să modifice structura hematiei. În anumite condiții, această hematie modificată poate deveni un autoantigen împotriva căruia organismul va produce anticorpi (autoanticorpi).

În alte cazuri, medicamentele vor altera structura anumitor celule sau vor elibera din interiorul celulei nucleul și materialul protoplasmatic pe care le va modifica, transformîndu-le în autoantigene. Cel mai

Scanned with OKEN Scanner

tipic exemplu în acest sens îl constituie sindromul lupic declanşat medicamentos.

Sînt situaţii, însă, cînd cauzele care declanşează lanţul fenomenelor de boală scapă observaţiei. Un organism aparent sănătos pînă la un moment dat începe să elibereze autoantigene. Sistemul imunitar, atît de „vigilent" în mod normal, începe să nu mai recunoască produsele proprii şi astfel se declanşează împotriva lor fabricarea de autoanticorpi.

De ce unele organisme fac aceste boli autoalergice iar altele nu, este greu de spus. Se ştie că unii factori adjuvanţi şi unii factori genetici joacă un rol important în mecanismul bolilor autoalergice.

unde este descrisă o boală autoalergică, frecvență, hepatita, cu variatele ei aspecte clinice dar cu o singură trăsătură imunologică, aceea de agresivitate.

Ficatul este în viața embrionară un organ hematopoietic. Această funcție se pierde după naștere. În afară de funcțiile celulei hepatice înseși, ficatul, care deține 2/3 din țesutul RE al organismului, îndeplinește și funcția țesutului reticuloendotelial (RE).

Antigenele intrate în organism pe cale digestivă sau ajunse la ficat pe alte căi sînt sechestrate aici și prelucrate în vederea incitării anticorpilor, care sînt formați în altă parte.

Cele mai frecvente îmbolnăviri ale ficatului sînt datorită virusurilor A și B, responsabile de hepatita acută virală, citomegalovirusurile, herpesul simplu și virusul mononucleozei. Antigenul Australia, relativ recent descoperit, marchează virusul hepatitei B [1]. În infecția acută cu virus B antigenul este prezent în ser înainte de apariția modificărilor clinice și biologice (înainte chiar de creșterea transaminazelor). În mod obișnuit dispare rapid după primele săptămîni de la apariția simptomelor dar într-o anumită proporție persistă luni sau ani cu sau fără leziuni hepatice concomitente.

O parte dintre pacienții care au suferit de hepatită acută virală, cu virus A sau B, continuă să aibă semne și simptome de disfuncție hepatică timp de luni sau ani de zile după debutul hepatitei. Spunem că hepatita s-a cronicizat. În hepatita acută, ca și în cea cronică, anticorpii apar ca o consecință a leziunilor hepatice. Anticorpii sînt în special IgM, în cazul hepatitei cu antigen Australia negativ, și IgG ambele crescînd în mod egal în cele două tipuri de hepatită. Leziunile hepatice provocate de virus sînt eliberatoare de antigene (autoantigene) și în consecință întreține formarea de autoanticorpi. Astfel hepatita acută virală, mai frecvent cea cu antigen Australia

[1] La microscopia electronică antigenul Australia se prezintă ca niște particule tubulare (de 20/40 nanomeri — un nanomer fiind a milioana parte dintr-un milimetru). Miezul acestor particule este reprezentat de un virus, iar învelișul lui e format din mici particule. Antigenul Australia, găsit intracelular, pare să modifice anumite structuri biologice ale celulei hepatice, transformîndu-le în compuși antigenici. Rolul antigenului Australia în declanșarea anumitor tulburări imunologice și în bolile autoalergice pare evident. El a fost descoperit în pereții vasculari la pacienții cu poliarterită nodoasă și în glomeruli la cei cu glomerulonefrite cu intens caracter imunopatologic.

Scanned with OKEN Scanner

pozitiv, devine în timp o boală autoalergică (întreținută de prezența autoantigenilor care incită permanent formarea de autoanticorpi). O altă boală hepatică autoalergică este hepatita cronică activă, cunoscută și sub numele de hepatită lupoidă, hepatită autoimună, hepatită cu celule plasmatice, ciroză juvenilă. Această formă de hepatită e de trei ori mai frecventă la femei decît la bărbați. Semnele clinice, deși adesea foarte asemănătoare hepatitei cronice, au anumite particularități: asocierea cu alte tulburări imunologice ca purpura trombocitopenică, artritele, colita ulceroasă, anemia hemolitică cu testul Coombs pozitiv, leziunile renale, tulburările endocrine etc. Substratul anatomopatologic al hepatitei cronice agresive îl reprezintă leziunile necrotice din ficat, cu infiltrații pronunțate de plasmocite. Acest tip de hepatită se asociază cu un mare număr de tulburări imunologice dintre care citățm pe cele mai importante: hipergamaglobulinemia, fenomenul LE pozitiv, factorul antinuclear prezent în serul bolnavilor, anticorpii împotriva mușchiului neted [1], antigenul Australia prezent, creșterea IgG, scăderea complementului seric.

Ciroza biliară primitivă este de asemenea o boală autoalergică în care icterul prin stază în canaliculele biliare, pruritul, xantelasmele, scaunele grase, deformările scheletice, fracturile osoase și hepatomegalia coexistă cu modificări imunologice nete. Procesele autoalergice (autointreținute) se datoresc antigenelor provenite atît din celula hepatică, cît și din celulele canaliculelor biliare.

Toate formele de hepatită pe care le-am trecut sumar în revistă reprezintă de fapt o gamă de dezordini hepatice de tip autoalergic, întreținute printr-un proces continuu de declanșare antigenică proprie.

A fost avansată ideea că însuși cancerul ficatului ar fi declanșat și întreținut de un complicat proces de dereglare imunologică.

In toate cazurile de dezordini imunologice în care boala se perpetuează printr-un proces de autoîntreținere de tip antigen-anticorp, se pare că un rol important îi revine antigenului Australia a cărui incidență în bolile amintite este evident crescută.

---

[1] Acest anticorp ia naștere dintr-un stimul provenit de la un component al celulei hepatice alterate, care prezintă asemănare antigenică cu actomiozina (proteină a mușchiului neted).

Scanned with OKEN Scanner

care arată că nici rinichii nu scapă fenomenului de autoalergie.

Încă din 1911 von Pirquet menționa leziunile renale din boala serului sugerînd că ele s-ar datora unor compuși toxici generați prin producerea anticorpilor. Un an mai tîrziu, Schick, referindu-se la apariția glomerulonefritei acute difuze, socotea intervalul scurs între infecția streptococică și apariția bolii ca un argument în favoarea etiologiei alergice a acesteia.

O serie de autori atrag atenția ulterior asupra scăderii complementului seric în nefrite, ceea ce ar pleda în plus pentru etiologia alergică a nefritei poststreptococice. Lucrările experimentale efectuate de numeroși cercetători au evidențiat rolul potologic al depunerilor la nivelul rinichiului (a membranei bazale sau a capilarului renal) a complexelor antigen-anticorp sau a anticorpilor antimembrană bazală glomerulară și a complementului seric.

O parte dintre bolnavii care fac nefrită poststreptococică, evoluează inexorabil prin nefrită progresivă către glomerulonefrită cronică și insuficiență renală. Aceasta se datorește persistenței antigenului streptococic sau a antigenului comun format din streptococ și membrana bazală glomerulară, care incită continuu la formarea de anticorpi. Procesul se întreține prin mecanism autoalergic.

Un model de boală autoalergică care prinde deopotrivă și concomitent plămînul și rinichiul este sindromul Goodpasture. Acesta se manifestă prin hemoptizii repetate și insuficiență renală. Se pare că o infecție respiratorie deschide drum suferinței. Antigenii porniți din plămîn, asemănători structural cu compușii din membrana bazală a glomerulului, incită la formarea de anticorpi. Aceștia, odată formați, se vor fixa atît în rinichi cît și în plămîn, producînd boala autoalergică, care evoluează progresiv spre un sfîrșit fatal.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XXXVII

în care se arată că autoagresiunea poate evolua lent și fără manifestări îngrijorătoare pînă la distrugerea completă a unui țesut, așa cum se întîmplă în tiroidita Hashimoto.

Boala autoimună tiroidiană este recunoscută drept cea mai tipică dintre bolile autoalergice. Ea apare la om și la unele animale. Există mai multe forme de manifestare a acestei boli autoalergice: tiroidita limfocitară atrofică sau hipertrofică și tireotoxicoza primară. Boala poate evolua multă vreme numai cu modificări evidențiabile prin probe de laborator, bolnavul neprezentînd clinic nici o tulburare. În același timp, însă, în interiorul glandei se produc modificări cu caracter inflamator difuz sau nodular. Primele manifestări clinice pot fi de hipertiroidism: glanda tiroidă suferă o hipertrofiere difuză sau nodulară. Evoluția ulterioară este spre hipertrofia (gușă) sau atrofia fibroasă a glandei; și într-un caz și în celălalt hipertiroidismul este înlocuit cu hipotiroidia. În sînge titrul anticorpilor antitiroidieni este foarte ridicat. El scade evident în momentul în care aproape tot țesutul glandei este înlocuit cu țesutul fibros.

Prezența autoanticorpilor, ca și modelele experimentale obținute pe animale după autoimunizare, sînt argumente că leziunile glandulare rezultă ca un răspuns autoalergic la constituenții proprii ai tiroidei bolnavului. Cu alte cuvinte, constituenții tiroidei devin antigene (autoantigene) iar organismul răspunde prin formarea de autoanticorpi. Complexele antigen-anticorp se fixează la nivelul celulelor tiroidiene, care se distrug sub influența acestor complexe; materialul astfel eliberat devine o nouă sursă de autoantigene, care la rîndul lor vor incita formarea de noi anticorpi. Cercul vicios, odată declanșat, va continua în același fel pînă cînd tot țesutul glandei tiroide va fi distrus. În locul țesutului tiroidian distrus va prolifera țesutul conjunctiv cicatriceal. Nemaifiind antigene care să incite formarea anticorpilor antitiroidieni, acești vor scădea treptat pînă la dispariție.

Marea frecvență a tiroiditei în focar, ca și prezența autoanticorpilor antitiroidieni la persoane aparent sănătoase (în special la femei) arată că boala este mult mai răspîndită decît ar părea; și că numai cînd leziunile devin distructive, ea se evidențiază complet la un număr mic din aceste cazuri. Se pare că mecanismul intim al bolii este un defect imunitar, care se manifestă pe linia limfocitelor T: acestea nu sînt în stare să colaboreze cu limfocitele B pentru indu-

Scanned with OKEN Scanner

cerea unei anumite stări de toleranță față de țesutul glandei tiroide. În aceste condiții, glanda tiroidă este considerată ca străină organismului, constituenții ei devenind autoantigene, astfel că organismul elaborează autoanticorpi împotriva lor.

Tiroidita în focar se mai numește tiroidită Hashimoto, după numele celui care a descris-o prima dată.

Amintim în treacăt încă o boală produsă prin mecanism autoalergic, tireotoxicoza primară sau boala Graves, fără să ne oprim asupra ei.

Scanned with OKEN Scanner

în care este descrisă pe scurt poate cea mai autoimună dintre boli: LED.

Boala în care caracterul agresiv autoalergic apare cel mai pregnant rămîne lupusul eritematos diseminat (LED). Femeile sînt afectate de aproximativ 8 ori mai frecvent decît bărbații cu un maximum de frecvență în jurul vîrstei de 30 de ani. Cercetările din ultimul timp au arătat că în familiile bolnavilor de lupus, majoritatea rudelor foarte apropiate (părinți, frați), chiar dacă nu au nici un fel de manifestare a bolii, prezintă unele probe de laborator modificate ca și la bolnavii lupici. Aceasta pledează pentru existența unui teren „lupic", care poate rămîne latent foarte multă vreme, dar care se poate evidenția în anumite circumstanțe favorizante.

Boala se manifestă printr-o foarte mare varietate de semne și simptome. Cele mai frecvente sînt durerile articulare. Deseori, la început, boala este confundată cu reumatismul acut sau infecțios. Febra dă de asemenea multă bătaie de cap medicilor, mai ales la început, cînd cauza ei este greu de precizat. Leziunile cutanate cele mai tipice (dar cele mai rare) apar sub formă de fluture localizat pe față (aripile „fluturelui" ocupă simetric obrajii), dar ele pot apărea și sub forma erupțiilor generalizate sau strict localizate pe anumite părți ale corpului. Uneori boala lupică debutează ca o urticarie banală, care grație unor caractere particulare poate fi suspectată ca boală lupică. Mărirea în volum a ganglionilor este o altă manifestare a bolii. Manifestările renale, pulmonare și neuropsihice constituie tot atîtea semne de agravare a evoluției bolii și de înmulțire a suferințelor.

Cea mai gravă manifestare a bolii este cea renală. Incidența suferinței renale în cadrul bolii lupice este de aproximativ 50%. Unii autori consideră acest procent mult mai mare. Studiile ultramoderne asupra mecanismului suferinței renale au evidențiat faptul că membrana bazală a glomerulului este prima afectată de depunerile subepiteliale sau subendoteliale de IgG, IgM și complement. Imunoglobulinele depozitate aici nu sînt altceva decît autoanticorpi împotriva acizilor dezoxiribonucleici (componente principale ale nucleilor celulari) și nucleilor membranei bazale, care — se înțelege — a devenit antigenică. Cu timpul, leziunile de la nivelul rinichiului avansează progresiv pînă la stadiul de insuficiență renală.

S-au elaborat o mulțime de examene de laborator, cu ajutorul cărora se pune în evidență prezența autoanticorpilor împotriva unor celule proprii organismului. Cel mai utilizat test în acest scop este fenomenul

Scanned with OKEN Scanner

LE (descoperit în 1948 de către Hargraves). El pune în evidență o celulă polimorfonucleară în interiorul căreia se găsește un corp incluzionat, omogen, bazofilic [1], celula lupică. Această incluziune bazofilică este o gamaglobulină, și anume o IgG, adică un anticorp, îndreptat împotriva unei dezoxiribonucleoproteine. Această IgG induce un fenomen de atracție leucocitară. De multe ori leucocitele nu reușesc să o fagociteze, dar formează în jurul ei un fel de rozetă, fenomen cunoscut sub numele de „rozetă lupică".

Fenomenul LE (celula lupică sau rozeta lupică) se poate întîlni și în alte boli cu caracter autoalergic, cum sînt colagenozele (dealtfel și boala lupică face parte din această categorie de boli) sau anumite alergii medicamentoase.

O serie de observații clinice, ca și experiențe efectuate pe anumite specii de șoareci care dezvoltă spontan boala, au dus la concluzia că lupusul apare pe un anumit teren, adică în funcție de o anumită predispoziție transmisă genetic, probabil un defect imunitar. Cea mai pregnantă trăsătură a caracterului autoimun al bolii este formarea de către organismul celor care moștenesc acest defect imunitar a anticorpilor antinucleari și în special a anticorpilor antidezoxiribonucleoproteinelor. Rolul acestor anticorpi este major în mecanismul și evoluția bolii.

[1] Colorat în albastru.

în care se răspunde acelora dintre părinți care se interesează de riscul transmiterii bolii lor alergice la urmași.

Este cunoscut și dovedit statistic că alergia de tipul I din clasificarea lui Gell și Coombs (de tip reaginic) tinde să apară în anumite familii și chiar să se transmită la generațiile următoare. Studii statistice arată că dacă amîndoi părinții sînt alergici, riscul ca urmașii lor să fie de asemenea alergici (dezvoltînd și alte manifestări decît părinții lor) este de aproximativ 75%. La acești copii, manifestările alergice vor apărea în primii cinci ani de viață. Cu cît manifestările alergice vor apărea mai devreme, cu atît trebuie suspectat mai mult caracterul lor moștenit. Dacă unul singur dintre părinți este alergic, riscul de a transmite urmașilor acest caracter scade cu 50%. Manifestările alergice la acești copii apar în majoritatea cazurilor la pubertate. Chiar dacă în antecedentele personale ale părinților nu se descoperă o boală alergică, riscul ca urmașii să facă o boală alergică rămîne totuși în jur de 10–20%. Manifestările alergice la aceste progenituri apar de regulă mult mai tîrziu, cam în jurul vîrstei de 30 de ani.

Sînt situații cînd părinții nu suferă de nici o boală alergică; cu toate acestea ei poartă și pot transmite urmașilor caracterul alergic. Ceea ce se moștenește nu este boala alergică ca atare, nici măcar alergia față de anumiți compuși, ci tendința de a deveni alergic. Acesta poate rămîne latentă toată viața, sau, din contra, sub influența anumitor factori de mediu, poate deveni manifestă. În alergie influența mediului este de necontestat.

Să mai subliniem că terenul pe care se dezvoltă o anumită boală alergică trebuie luat în considerație, pentru că multe din bolile denumite atopice pot fi produse și prin alte mecanisme decît cele alergice. De exemplu, asmul bronșic (boală atopică) poate fi evident dominat de cauze alergice; de cele mai multe ori însă, această dominantă dispare, făcînd loc unei multitudini de factori de altă natură (neimunologici).

În final, boala alergică depinde de strînsa interacțiune a trei factori:

– factorii genetici — imprimă individului anumite trăsături capabile să dezvolte în anumite situații un răspuns alergic;

– factorii genetici — controlează terenul individului și reacționează într-un anumit fel la diverse condiții ale mediului;

Scanned with OKEN Scanner

– condițiile complexe de mediu – înglobează o serie de factori care solicită un întreg lanț de mecanisme de control și de păstrare a echilibrului între acest complicat mediu și individ.
Nu sînt rare cazurile cînd un individ poartă o anume trăsătură alergică, genetic moștenită, fără ca în tot cursul vieții lui „să o poată pune în valoare", deoarece condițiile de mediu nu solicită acest punct slab al individului. Dar individul în cauză poate transmite copiilor lui această trăsătură. Aceștia, puși în noi condiții de viață, pot dezvolta o boală alergică. De exemplu: fiul unui individ cu predispoziție alergică, dar asimptomatic, face o polinoză; nepotul, fumător, de meserie miner, face o bronșită cronică și pe acest fond dezvoltă un astm bronșic alergic la praf de casă.
Este evident că și în situația în care se transmite predispoziția de a reacționa alergic nu este obligatoriu ca descendentul să prezinte aceeași manifestare alergică cu părinții săi. Modul de a reacționa este influențat de terenul propriu individual și de complexul factorilor de mediu.
Cercetările moderne evidențiază că moștenirea alergică poate fi modificată, factorii de mediu avînd un rol deosebit în această privință. Evitarea acestor factori previne îmbolnăvirea. Astfel, un individ care moștenește sensibilitatea alergică, va trebui să evite toți factorii capabili să declanșeze manifestările alergice, deci nu se va expune la praf, fum, frig etc., care ar putea declanșa prin inhalație criza de astm; în aceste condiții, boala alergică nu se va declanșa. Sfatul medicului specialist în acest domeniu este salutar.
Odată reacția alergică declanșată, o serie de medicamente pot interveni la diferite niveluri pentru a anihila impulsul histaminoformator și, în consecință, pot reduce sau anihila tabloul clinic al reacției alergice.

Scanned with OKEN Scanner

dedicat unei mari și variate grupe de medicamente care acționează prin anihilarea efectelor histaminei la nivelul organului de șoc.

Substanțele antihistaminice au fost descoperite în 1937 și au fost introduse ca medicamente în clinică abia în 1942 de către Halpern. Primul antihistaminic folosit a fost Anterganul. În timpul și imediat după cel de-al doilea război mondial s-au întreprins studii asupra antihistaminicelor, care au dus la identificarea și realizarea mai multor substanțe de acest fel, unele întrebuințate și astăzi.

Primirea entuziastă pe care au făcut-o clinicienii antihistaminicelor a constituit un imbold pentru noi cercetări și pentru ameliorarea lor continuă. An de an numărul produselor antihistaminice a crescut, produse din ce în ce mai active și mai puțin toxice au îmbogățit arsenalul terapeutic. Poate așa se explică de ce nicăieri în terapeutică nu există un număr atît de mare de medicamente cu același efect.

Acțiunea farmacologică comună și cea mai importantă a acestui grup de medicamente, indiferent de structura lor chimică, este aceea de a se opune în totalitate sau în parte majorității efectelor histaminei. Pe această proprietate se bazează utilizarea antihistaminicelor în clinică.

Se știe că majoritatea manifestărilor alergice se datorește acțiunii histaminei eliberate din celule în momentul cuplării antigenului cu anticorpul. Histamina eliberată astfel în exces acționează la diverse niveluri celulare (pe piele dă vasodilatație, pe inimă — tahicardie, pe bronhii — spasm bronșic). Antihistaminicele se fixează înaintea histaminei pe celulele pe care aceasta ar trebui să-și exercite acțiunea (piele, fibra miocardică, mușchiul neted bronșic). Acțiunea antihistaminicelor se explică așadar printr-un mecanism de competiție cu histamina la nivelul acestor celule. Histamina, lipsită în acest fel de substrat, rămîne inactivă. Substanțele antihistaminice nu împiedică deci eliberarea histaminei, dar nici nu o neutralizează: se opun numai efectului ei.

În afară de efectul antihistaminic, aceste substanțe mai au și un efect secundar adesea nedorit, efectul somnifer. De aceea sînt greu tolerate mai ales de cei care exercită meserii care solicită atenția. De exemplu, conducătorii auto, sub influența acestor medicamente, pierd din agerimea reflexelor sau pot adormi la volan.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre antihistaminicele mai mult utilizate amintim:
Feniramin – se găsește sub formă de comprimate și fiole. În cazuri de urticarie acută, pruriginoasă, înțepături de insecte, alergii medicamentoase, edem Quincke, boala serului se administrează 1–2 fiole intramuscular sau intravenos lent. La copii se administrează 1/4–1/2 fiolă intramuscular. În urticarii cronice, eczeme pruriginoase, eritem solar, rinite vasomotorii, polinoze se pot administra tablete; este indicat să se înceapă cu doze mici, de 1/2 tabletă de 2–3 ori pe zi, crescîndu-se treptat doza (la nevoie) pînă la o tabletă de 3–4 ori pe zi.
Acțiunea medicamentului se instalează la aproximativ 20–30 de minute după administrarea unei tablete și la 5–10 minute după injecție. Durata de acțiune este de aproximativ 4–6 ore. Tabletele de Feniramin *retard* au o acțiune prelungită de 15–20 de ore.
Efectele sedative centrale – somnolență, senzație de oboseală – sînt de mai mică intensitate decît la alte antihistaminice. În nici un caz nu va fi administrat persoanelor a căror atenție este solicitată în timpul lucrului: conducători auto, zidari care lucrează pe schele, coșari, acrobați etc. Se va prescrie cu atenție celor cu insuficiență hepatică și renală întrucît în aceste situații, din cauza eliminării reduse din organism, pot avea loc fenomene toxice.
Chloropyramin (Nilfan) are aceleași indicații, efecte secundare și contraindicații ca și Feniramin-ul. Medicamentul se găsește și sub formă de tablete și supozitoare, putîndu-se administra pînă la 3 tablete sau 3–6 supozitoare în 24 de ore. Nu se administrează la copii sub 7 ani.
Clorfenoxamina, antihistaminic și anticolinergic[1], are indicații mai largi decît antihistaminicele precedente. Se întrebuințează pentru combaterea pruritului produs de urticarii acute sau cronice, în boala serului, alergia medicamentoasă, înțepături de albine și în astmul bronșic, gastroenteropatii de natură alergică, migrene, cefalee de natură alergică.
Ca și celelalte antihistaminice, dă somnolență și reduce reflexele; din această cauză nu se administrează persoanelor care exercită profesiuni ce necesită o perfectă coordonare neuromotorie.
Se poate administra și la copii: pînă la vîrsta de $2^1/_2$ ani se dă o pătrime din doza adultului; între 2–5 ani o treime din doza adultului. Doza la adult este de 3–4 comprimate pe zi.

---

[1] Prin sistem colinergic se înțelege totalitatea neutronilor care eliberează acetilcolina (Ach) cu rol de mediator. Ach este mediatorul nervului parasimpatic. În mare, efectele colinergice se confundă cu efectele excitării nervului parasimpatic: mioză (micșorarea pupilei), bradicardie (rărirea bătăilor inimii), spasme intestinale, colici biliare, creșterea secreției sudorale (transpirației), a secreției gastrice etc.

Scanned with OKEN Scanner

Hidroxizin este un tranchilizant cu efect slab și în același timp un antihistaminic puternic. Este indicat mai ales în formele de boli alergice sau descărcări histaminice de altă natură, însoțite de anxietate, hiperemotivitate etc.

Preparatul este ușor tolerat și nu dă obișnuință. Se poate administra și copiilor sub 6 ani (dar nu la cei mai mici de 2 ani), în doze de 1—2 comprimate pe zi, fracționate în 3—4 prize.

Prometazin (Romergan). Prin efectul său intens și prelungit (aproximativ 12 ore) este poate cel mai utilizat antihistaminic. Are efect antivomitiv, ceea ce îl face folositor în răul de mare și răul provocat de avion. Acțiunea lui somniferă pare să fie mai mare decît a altor antihistaminice. Uneori se poate întîmpla să dea efecte inverse (stare de excitație). Ca antihistaminic se utilizează mai ales în cea de-a doua parte a zilei (din cauza efectului somnifer). În cazuri de urgență (urticarie acută, edem glotic, șoc anafilactic etc.) se poate injecta intramuscular sau intravenos, lent, 1—2 fiole.

Ciproheptadina (Peritol) este un antihistaminic puternic care pare să întrunească laolaltă calități antihistaminice, anticolinergice și antiserotoninice [1]. În afară de faptul că reacționează prompt în prevenirea și diminuarea reacțiilor alergice, are și efect de creștere a apetitului, fapt ce o recomandă în tratamentul urticariilor și eczemelor pruriginoase la copiii subdezvoltați, anorexici, în cazurile de migrenă, asociată sau nu cu alte fenomene alergice. La copii se administrează cîte 1/2 de tabletă de 3 ori pe zi; la adult doza este dublă.

Meclastin (Tavegyl) pare a fi printre puținele preparate antihistaminice cu efect sedativ foarte redus. Aceasta îi lărgește sfera indicațiilor și la persoanele cărora le sînt contraindicate celelalte antihistaminice (conductori auto etc.). Dar și aceste persoane vor încerca întîi medicamentul cu precauție, întrucît toleranța și efectele secundare variază de la o persoană la alta în funcție de reactivitatea individuală. Deci se va administra cu precauție urmărindu-se reacțiile la primele doze. În funcție de simptomatologie, doza este de 1—4 drajeuri pe zi. În polinoze se dă cîte o 1/2 drajeu de cîte ori este nevoie în decursul a 24 de ore.

---

[1] Serotonina este o substanță autacoidă cu acțiuni variate; rolul ei nu a fost complet elucidat; se știe că se eliberează în stările alergice și că produce hipotensiune, tahicardie, activarea peristaltismului intestinal, colici, diaree, bronhoconstricție, migrenă etc.

Scanned with OKEN Scanner

în care sînt descrise cîteva dintre substanțele simpatomimetice active în multe boli alergice, dar în același timp periculoase dacă nu sînt administrate cu măsură.

Simpatomimeticele sau simpatostimulantele au acțiune asemănătoare răspunsului ce se obține prin stimularea nervilor adrenergici sau în urma injectării adrenalinei sau noradrenalinei (hormoni ai glandei medulosuprarenale). Aceste efecte, redate foarte schematic, sînt următoarele: tahicardie, glicogenoliză, coronarodilatație, dilatația vaselor musculare, inhibiția motilității și tonusului intestinal, dilatarea bronhiilor, constricția vaselor pielii, vaselor cerebrale și abdominale. Simpatomimeticele acționează pe diverse celule prin intermediul unor sisteme biochimice specifice, localizate la suprafața sau în interiorul celulei la nivelul căreia se fixează. Aceste sisteme biochimice se numesc receptori. În funcție de receptorii pe care se fixează, simpatomimeticele se împart în trei categorii:

1 — *Alfastimulantele* (alfa-simpatomimetice) acționează stimulînd receptorii numiți alfa. Substanța reprezentativă a acestui grup este Noradrenalina, care acționează pe musculatura vaselor cu tonus muscular scăzut. Ea contractă aceste vase, îngustîndu-le lumenul. În caz de șoc alergic (produs de mușcătura de albină sau viespe sau șoc alergic medicamentos) se administrează în perfuzie — 1 fiolă de 4‰ sau două fiole de 2‰ la un litru de soluție glucozată 20%. La început, pînă la obținerea rezultatului, ritmul perfuziei va fi mai mare, apoi pe măsură ce tensiunea arterială tinde să se normalizeze, ritmul se stabilește la 1—2 ml pe minut (40—80 de picături pe minut). În cazul înțepăturilor de insecte însoțite de reacție locală foarte mare (edem, hiperemie) și cu semne generale care anunță șocul alergic, se va lega un garou deasupra înțepăturii, iar la locul înțepăturii se va injecta subcutan o fiolă de noradrenalină 2‰. Aceasta va produce vasoconstricție locală, care nu va permite difuzarea alergenului de la locul injecției în organism.

O serie de substanțe alfa-simpatomimetice sînt întrebuințate pentru efectul lor vasoconstrictor local. Așa este Nafazolina (Rinofug-ul) care descongestionează mucoasa nazală și conjunctivală. Se întrebuințează ca soluție apoasă 1‰ în rinitele acute și cronice, în scopul de a scădea edemul mucoasei nazale și de a dezobstura astfel narinele. Se instilează cîte 2—3 picături în fiecare narină de trei-patru ori pe zi. La copiii sub 3 ani, preparatul se va dilua în proporție de

jumătate cu apă distilată. Nu se va depăși doza prescrisă, pentru că poate da fenomene generale secundare nedorite (palpitații, creșterea tensiunii arteriale, stare de agitație etc.) De asemenea, nu se va administra timp îndelungat, chiar în dozele prescrise, deoarece poate provoca fenomene locale inverse decît cele dorite.

2 — *Betastimulantele* (beta-simpatomimetice) sînt substanțe care acționează cu predilecție pe receptorii denumiți beta, producînd relaxarea musculaturii netede contractate a bronșiolelor; relaxează de asemenea musculatura stomacului, intestinului, veziculei biliare, vezicii urinare etc.

Datorită efectului lor bronhodilatator, multe dintre ele sînt întrebuințate ca medicamente bronhodilatatoare în astmul bronșic (alergic și infecțios) în perioadele de criză și chiar între crize, cu scopul de a le preveni. Aceste medicamente se prezintă de regulă sub formă de *spray*-uri. Calea de administrare este inhalatorie, prin inspirarea aerosolilor eliberați după 1—2 declanșări scurte a *spray*-ului.

În caz de supradozaj (la unele persoane, „sensibile" chiar la doze uzuale) apar efectele nedorite ale beta-simpatomimeticelor, și anume: stare marcată de nervozitate, agitație, tremurături ale mîinilor, tahicardie, extrasistole, creșterea tensiunii arteriale. Cele mai neplăcute sînt efectele cardiace, mai ales aritmiile (extrasistole atriale și ventriculare), ca și intensificarea metabolismului cardiac care merge pînă la epuizarea rezervelor de energie la nivelul fibrei miocardice. Dintre cele mai importante beta-simpatomimetice amintim:

Izoprenalin (Izoproterenol, Bronhodilatin, Aludrin, Izuprel, Aleudrin, Novodrin) este un compus sintetic cu efect bronhodilatator de zece ori mai puternic decît adrenalina. Efectul este prompt dar de scurtă durată. Efectele secundare sînt în general de mică intensitate dar se exagerează dacă se abuzează de acest medicament. Ele constau în: tahicardie, extrasistole, dureri precordiale, grețuri, tremurături, nervozitate, astenie fizică etc.

Deși Izoprenalin-ul produce vasodilatație coronariană, se va evita administrarea la bolnavii cu insuficiență coronariană. Datorită intensificării proceselor metabolice miocardice și a efortului cardiac produs prin tahicardie, fenomenele de insuficiență coronariană se intensifică, se agravează.

Bronhodilatin-ul, corespondentul românesc, se prezintă sub formă de comprimate și aerosoli — *spray*. Se va lua cîte un comprimat la nevoie. Intervalul între două administrări nu va fi mai mic de trei ore. Comprimatul se va suge (sublingual). Din *spray* nu se va inhala mai des de 4—6 ori în 24 de ore. Medicamentul nu va fi administrat copiilor sub 7 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Orciprenalina (Asmopent, Alupent) este un izomer al Izoprenalinului cu acțiune asemănătoare acestuia, dar cu diferența că efectul bronhodilatator este mai slab și durata de acțiune mai lungă (aproximativ 4 ore după inhalarea a două prize de aerosoli). Se recomandă să nu se depășească 8 inhalații în 24 de ore. Se poate lua și sub formă de tablete, chiar în afara crizelor (în caz de respirație dificilă), dar se recomandă să nu se depășească doza de 4 comprimate în 24 de ore. În caz de mare urgență (în plină criză de astm) se poate injecta din preparatul injectabil, 1–2 fiole intramuscular. Această cale de administrare se poate solda cu accidente cardiace mai frecvent decît administrarea medicamentului sub formă de tablete sau aerosoli.

Salbutamol (Ventoline) se prezintă sub formă de tablete sau aerosoli. Tabletele se pot da și între crizele de astm, în scopul de a le preveni. Acțiunea Salbutamol-ului este asemănătoare cu a Orciprenalinei și Izoprenalinei, cu deosebirea că efectele secundare asupra cordului sînt mult mai reduse.

Terbutalina (Bricanyl) este un bronhodilatator eficace, cu durată de acțiune mai lungă (de aproximativ 6 ore) decît a Orciprenalinei. Efectele secundare sînt mai reduse decît la toți ceilalți compuși.

Fenoterol (Berotec) este reputat pentru efectele sale bronhodilatatoare puternice, de durată medie (aproximativ 4 ore de la administrare), și efectele sale secundare foarte reduse.

Fără îndoială că introducerea tuturor acestor medicamente în terapia astmului a însemnat un evident progres și o îmbunătățire a tratamentului crizei de astm bronșic. În ultima vreme s-au citat din ce în ce mai des complicații generate de abuzul de aceste medicamente. Complicațiile nu constau numai în tulburările cardiace și vasculare deja amintite, ci mai ales în agravarea dispneei și moarte subită, în caz de abuz cu aceste medicamente. Abuzul apare mai ales cînd sînt întrebuințate preparatele *spray*. Bolnavul este tentat de foarte multe ori, cînd nu obține de la primele pulverizări efectul dorit, să repete necontrolat administrarea medicamentului și ajunge, fără să-și dea seama, să se supradozeze.

3 — *Substanțe cu efect aproape egal pe receptorii alfa- și beta-simpatomimetici.* Adrenalina, hormonul secretat de celulele glandelor medulosuprarenale, este substanța reprezentativă. Efectele ei se manifestă prin: tahicardie, vasoconstricție, creșterea debitului coronarian și tensiunii arteriale, creșterea excitabilității fibrei miocardice (cu aritmie); asupra bronhiilor are efect dilatator de scurtă durată, care dispare însă după doze repetate.

Scanned with OKEN Scanner

Adrenalina se poate întrebuința ca decongestionant local (în rinite, conjunctivite) sub formă de picături — 1—2 de 3—4 ori pe zi — din soluția apoasă 1/50 000. Se poate întrebuința la nevoie și în criza de astm 0,5 ml, repetat (de 2—3 ori) din soluția 1‰. Nu se va administra de mai multe ori pentru că își epuizează efectul. Se poate administra în aceeași doză în boala serului, urticarie, edem angioneurotic. Se va administra cu precauțiune în stări de șoc din cauza acțiunii excitante asupra miocardului (produce extrasistole) și a creșterii metabolismului la nivelul fibrei miocardice (cu nevoie sporită de oxigen). Pe un miocard deja alterat, utilizarea adrenalinei poate avea urmări nefavorabile.

în care e vorba de substanțe denumite cortizonice, medicamente-miracol în multe boli, ca și în cele alergice, arme deosebit de ascuțite, cu două „tăișuri" ce pot tăia răul dar și orice speranță de însănătoșire.

ACTH-ul a fost folosit prima dată în 1949 în tratamentul astmului grav; pe parcurs a cîștigat teren, mai ales după introducerea preparatelor din ce în ce mai purificate. Relativ recent a intrat în arsenalul terapeutic ACTH-ul sintetic, cunoscut sub denumirea de Synacthène sau Cortrosyn. Față de produsele extractive, chiar cele mai purificate, produsele sintetice permit evitarea aproape completă a accidentelor alergice.

Acțiunea principală a acestui hormon hipofizar este aceea de a excita corticosuprarenala (partea corticală a glandei suprarenale). Aceasta, la rîndul ei, eliberează în cantitate mai mare glucocorticoizi, iar aceștia vor exercita efecte numeroase, dintre care cel mai important este cel antiinflamator. Datorită acestui efect, ACTH-ul se administrează în astmul bronșic, în urticarii cronice și în diverse stări alergice însoțite de fenomene inflamatorii.

De menționat că dacă din anumite motive corticosuprarenala este epuizată (tuberculoză suprarenală, corticoterapie timp îndelungat și în doze mari etc.), administrarea ACTH-ului rămîne fără efect. La stimulul ACTH-ului, glanda suprarenală epuizată nu mai are cortizon pe care să-l arunce în circulație.

ACTH-ul conține 50 U.I. hormon adrenocorticotrop și se administrează de 2–4 ori pe zi cîte 10–40 U.I., după indicațiile medicului, fie în injecții intramusculare, intravenoase, fie în perfuzii lente în soluții de glucoză 10–20%. În timpul tratamentului se recomandă regim hiposodat și clorură de potasiu cîte 2–4 g zilnic. Efectele bune care se obțin în crizele de astm bronșic sînt potențate dacă odată cu ACTH-ul se administrează și 1–2 fiole Miofilin/zi în injecții intravenoase.

ACTH-ul *retard* se administrează numai în injecții intramusculare. Acțiunea sa durează mai mult decît a preparatului simplu; de aceea se administrează 1 flacon pe zi sau la 2–3 zile.

Cortizon-ul și *Hidrocortizon*-ul au înlocuit pe parcurs ACTH-ul. Cu timpul și aceste preparate au fost înlocuite cu corticosteroizii de sinteză a căror acțiune antiinflamatorie este superioară. Încercîndu-se

Scanned with OKEN Scanner

să se reducă la maximum efectele secundare ale cortizonicelor, s-au sintetizat și continuă să se sintetizeze produse noi, adeseori net superioare preparatelor mai vechi.

Întrebuințarea nerațională a cortizonicelor (prednison, superprednol etc.) predispune la numeroase și uneori foarte grave accidente; enumerăm cîteva dintre cele mai frecvente: decalcifierea scheletului care poate duce la fracturi spontane, retenție de apă și sare (ca urmare apar edeme), diabet cortizonic, dureri de stomac (crește aciditatea), ulcere gastrice și duodenale. La cei care aveau ulcere gastrice s-au observat perforații ale acestor ulcere. Se constată de asemenea: hipertensiune arterială — mai ales la cei cu valori tensionale deja crescute; crampele musculare, labilitatea nervoasă și insomniile sînt numai cîteva din tulburările nervoase pe care le poate provoca cortizonul. După administrarea cortizonului, apar mai ales la femei, vergeturi disgrațioase și depuneri de grăsime pe șolduri și abdomen dînd așa-numitul aspect cushingoid (în special la persoanele tinere).

Cortizonul scade puterea de apărare a organismului, predispune la infecții, întîrzie cicatrizarea rănilor. Luat timp îndelungat și în doze de peste 15—20 mg/zi (echivalent de prednison) dă așa-numita cortico-dependență, adică nevoia de a apela permanent la medicament. Aceasta se explică prin faptul că aportul continuu de cortizon inhibă glandele suprarenale care nu mai fabrică cortizon propriu și cu vremea se atrofiază. Corticodependentul trebuie să-și suplinească deci necesarul de cortizon prin medicație luată zilnic. Odată întreruptă administrarea zilnică, apar tulburări caracteristice insuficienței corticosuprarenale [1]. Alteori întreruperea bruscă a tratamentului cu cortizon face ca boala pentru care era luat să izbucnească cu și mai mare gravitate; de exemplu, astmul bronșic se poate transforma în rău astmatic.

Dintre preparatele cortizonice produse de industria noastră farmaceutică enumerăm cîteva care sînt folosite curent în tratamentul astmului, polinozelor, anumitor tipuri de urticarii și altor stări alergice: *Hidrocortizon hemisuccinat* este un glucocorticoid de sinteză cu acțiune antiinflamatorie, antialergică și antișoc. Constituind o medicație de urgență, se administrează în boli alergice severe: criza severă de astm bronșic, șocul alergic produs de înțepături de viespi sau de albine, șocul medicamentos, urticaria acută gigantă, edemul Quincke, edemul glotic etc.

---

[1] Insuficiența corticosuprarenală cronică se caracterizează prin astenie fizică marcată, lipsa apetitului, scăderea tensiunii arteriale, hiperpigmentarea plicilor sau a cicatricelor etc.

Scanned with OKEN Scanner

De obicei se administrează numai în cazuri de urgență, deorece efectul său, deși deosebit de prompt, se epuizează foarte repede. Dacă e necesar să se continue medicația cortizonică, se recurge la alt preparat, cu acțiune mai prelungită.

Doza se stabilește în funcție de gravitatea cazului. Uneori e nevoie să se introducă în perfuzie conținutul a 6–10 fiole (0,150–0,250 g). Perfuzia se face lent.

Prednison-ul se prezintă sub formă de tablete de 1 mg pentru copii și 5 mg pentru adulți. Dozele se individualizează strict de la caz la caz. Cele mai raționale tratamente sînt acelea în care *Prednison*-ul se administrează în doze descrescînde și pe perioade scurte de timp. Pentru tratamentul astmului, pe perioade scurte de timp (7–12 zile), se administrează Prednison cîte 6–8 tablete (30–40 mg) la început și apoi, la 2–3 zile, se scade treptat doza cu cîte 5–10 mg.

Întotdeauna *Prednison*-ul, ca și celelalte preparate cortizonice care se iau pe cale bucală, se vor administra după mese, dizolvate în puțină apă, avînd grijă să se respecte regimul alimentar fără sare. Nu este absolut necesar ca medicamentul să fie repartizat în doze egale în decursul celor 24 de ore, dimpotrivă, administrarea unică matinală se pare că este convenabilă ritmului fiziologic al organismului, pentru că secreția de cortizon în organism atinge maximum în cursul nopții. Administrarea Prednison-ului seara sau după amiaza oprește secreția fiziologică de cortizon inhibînd glanda suprarenală. *Superprednol*-ul este de zece ori mai activ decît Prednison-ul; de aceea și doza echivalentă de medicament care se administrează pe zi este de zece ori mai mică. Tabletele de Superprednol conțin 1/2 mg substanță activă (în comparație cu 5 mg/tabletă la Prednison). Riscurile evidente ale corticoterapiei de durată au impus anumite precauțiuni în administrarea cortizonului (Prednison, Superprednol etc.) și implicit anumite restricții. În cazul administrării la diabetici se va controla cel puțin o dată pe săptămînă glicemia și glicozuria. Dacă se observă că acestea cresc, se va diminua doza de cortizon sau se va restrînge gramajul la hidrocarbonate. La hipertensivii care iau cortizon se va controla zilnic tensiunea arterială, pentru a se preîntîmpina creșterile tensionale bruște. Cu mare atenție și numai sub supraveghere medicală se va administra la cei cu ulcer gastric sau duodenal. Cortizonicele scad rezistența de apărare a organismului și predispun la redeschiderea unei tuberculoze sau a unor focare cronice de infecție. În astmul bronșic infectat cortizonicele, scăzînd inflamația bronșică, aduc o ameliorare dar reducînd puterea de apărare locală, permanentizează infecția. De aceea este necesar să se administreze cortizonicele sub protecția antibioticelor.

În afară de preparatele cortizonice menționate, există și altele, care

– dată fiind acțiunea lor prelungită (o săptămînă sau chiar mai multe) pot fi administrate mai rar. Din această categorie menționăm: Depomedrol (Urbason), Kenalog (Volon 40).
Rareori este nevoie ca medicația cortizonică să fie asociată cu antihistaminice sau bronhodilatatoare. Inconvenientul ei este că, odată începută, trebuie continuată fără întrerupere. În timp se instalează toate neajunsurile (incidentele și accidentele) terapiei cortizonice. Pentru a se reduce doza de cortizon administrată pe zi și deci riscurile corticoterapiei în cure prelungite, s-au fabricat medicamente cortizonice sub formă de aerosoli. Rezultatele obținute pînă în prezent sînt încurajatoare. Cortizonicele–*spray* reușesc să întrerupă crizele de astm bronșic și în același timp să înlăture efectele secundare ale corticoterapiei aplicate timp îndelungat.
Dintre preparatele cortizonice–*spray*, Dexametazonul izonicotinat (comercializat sub numele de Auxilozone) și Beclometazonul dipropionat sînt cele mai cunoscute.
Cortizonicele se pot întrebuința și local, sub formă de creme sau spray în afecțiuni cutanate inflamatorii, pruriginoase alergice; de exemplu, Fluocinolon-ul acetonid. În caz că leziunile cutanate se infectează, se aplică Fluocinolon N (asociat cu Neomicină).

Scanned with OKEN Scanner

unde se vede că adesea medicamentele vechi sînt mai de încredere decît cele de ultimă oră.

Medicaţia clasică folosită şi astăzi cu succes în tratamentul astmului — atît în crize cît şi între crize este medicaţia xantinică. Dacă efectele ei terapeutice de moment nu sînt aşa de spectaculare ca cele ale celorlalte medicaţii amintite, nici efectele secundare nu sînt aşa de primejdioase.

Din clasa xantinelor fac parte cafeina, teofilina şi teobromina — substanţe care se găsesc în cafea, ceai, respectiv cacao, şi care sub formă de extracte apoase se foloseau ca băuturi tonice în timpuri străvechi.

Ele au oproximativ aceleaşi efecte, şi anume: stimulează sistemul nervos central, activitatea cordului şi respiraţia, cresc diureza, dilată vasele coronare, cresc tonusul musculaturii striate şi produc relaxarea musculaturii netede. Întrucît ultimul dintre efectele citate este mai pronunţat la teofilină, substanţa se utilizează ca dilatator al bronhiilor intrate în spasm în timpul crizei de astm bronşic.

Miofilin-ul este o sare solubilă de teofilină; se prezintă sub formă de tablete (se iau 3–6 pe zi) sau în soluţie apoasă injectabilă — fiole a 2,4% aminofilină. Se administrează în criza de astm 1—3 fiole pe zi injectate foarte lent şi strict intravenos; depăşirea acestei doze provoacă stare de excitaţie nervoasă, dureri de cap, ameţeli, palpitaţii, dureri precordiale, greţuri, vărsături.

Scanned with OKEN Scanner

în care se vorbește de terapia specifică — complex de măsuri ce se iau pentru a înlătura cauza ce produce starea de boală alergică.

Profilaxia este prima măsură ce trebuie luată în cazul bolnavilor alergici. Ea constă din evitarea contactului între bolnavul sensibilizat și alergenii capabili să inducă declanșarea crizei alergice.

De asemenea trebuie evitat contactul bolnavului cu alte substanțe potențial alergenice, întrucît se știe că la persoanele alergice sensibilizarea la diferite substanțe din mediul lor obișnuit de viață sau din mediul profesional survine mai ușor decît la persoanele normale. În sfîrșit, bolnavul alergic va trebui să evite expunerea la factori iritanți nespecifici, adică la factori care fără să fie alergeni, pot favoriza, chiar fără participarea alergenilor, declanșarea suferinței bolnavului; de exemplu, băuturile reci, fumul, mirosurile tari, emoțiile puternice etc. la cei care suferă de astm bronșic alergic.

Profilaxia nu se poate realiza fără cunoașterea celor mai frecvenți alergeni din mediu:

— pentru praful de casă se va folosi la curățenie aspiratorul în locul măturii. Persoana sensibilă la praf va purta la gură și nas o mască de tifon umed pus în patru-șase straturi. Se va îndepărta din camera de dormit orice obiect care poate reține praful (draperii, prești, cărți, covoarele de pe pereți etc.);

— pentru fulgi se vor înlocui pernele de fulgi cu perne de buret, se va renunța la plapumele sau saltelele de fulgi. Este bine ca dormitorul celor alergici la praf și fulgi să fie cît mai simplu mobilat;

— pentru mucegaiuri se va schimba locuința sau se va îndepărta igrasia;

— pentru perii de animale (pisică, cîine etc.) nu se vor ține animale în locuință;

— pentru *Daphnia* se vor îndepărta acvariile.

În cazul cînd un bolnav se știe alergic, este bine să nu se încadreze într-un loc de muncă în care se lucrează cu substanțe care i-ar putea declanșa alergia. De asemenea pentru protecția individuală se recomandă un riguros control medical la angajare în locurile de muncă cu alergeni profesionali cunoscuți. Dacă bolnavul lucrează deja într-un loc cu substanțe alergenice, sau cu factori nealergici dar care îi agravează manifestările alergice, este indicat să-și schimbe locul de muncă. Prin evitarea contactului cu alergenul se suprimă

Scanned with OKEN Scanner

reacția antigen-anticorp și, în consecință, apariția manifestărilor clinice dependente.

Nu întotdeauna, însă, se poate evita în totalitate contactul cu alergenul cauzal. De exemplu, cei sensibili la polen nu pot evita polenul atmosferic în perioadele de polenizare, după cum nici cei sensibili la mucegaiuri nu le pot evita, de vreme ce ele există în permanență în atmosferă; tot așa nici praful de casă nu se poate evita în totalitate din locuință. În aceste cazuri se recomandă de obicei schimbarea locului pentru o perioadă de timp. De pildă, la începutul perioadei de apariție a polenului în regiunile de șes, pentru a evita expunerea masivă de polen, se recomandă plecarea la mare, știut fiind că aici polenizarea are loc mai tîrziu. O plimbare cu barca în largul mării reduce, pînă la dispariție, simptomele chiar cînd perioada de înflorire este maximă și pe litoral. Adesea numai măsurile de profilaxie singure ameliorează net simptomele, uneori pînă la dispariție. Cel mai tipic exemplu în această privință îl constituie alergia la *Daphnia*. Scoaterea acvariului din casă face să dispară simptomele, foarte adesea nemaifiind nevoie de nici un tratament.

Cînd profilaxia nu poate cuprinde toate deziderateie și cînd alergenul este cunoscut și bine identificat, se va aplica o metodă de tratament uneori deosebit de eficace.

Scanned with OKEN Scanner

unde este prezentată pe scurt **hiposensibilizarea specifică**, metodă de tratament prin care organismul este „obișnuit" să suporte alergenul.

Această metodă de tratament a fost introdusă în urmă cu 65 de ani în polinoze. Rezultatele bune au făcut ca ea să fie extinsă repede și la alte boli alergice. Metoda constă în introducerea în organismul alergicului a unor cantități de alergeni din ce în ce mai mari (în doze progresive). Se înțelege, alergenii introduși în organism sînt cei la care bolnavul manifestă reacția alergică. De exemplu, în cazul alergiei la polen, se va introduce polenul. La început, diluțiile sînt foarte mari (în principiu se începe cu cea mai mare diluție care dă o reacție cutantă pozitivă și nu prea intensă); se crește apoi treptat atît cantitatea cît și concentrația pînă la doza maximă cel mai bine tolerată. Alergenul se administrează în injecții intradermice sau subcutane. Hiposensibilizarea se practică presezonier, adică în sezonul premergător polenizării în cazul alergiei la polen, sau continuu, în cazul alergiilor la alergenii prezenți în permanență în mediul înconjurător ca praful de casă, fulgii etc.

Rezultatele bune ale acestei metode se datoresc faptului că alergenii introduși astfel în organism incită la formarea de anticorpi „blocanți". Aceștia sînt capabili să blocheze alergenii cauzatori de boală și să-i facă astfel inofensivi.

Pentru a se obține cele mai bune rezultate, este absolut necesar ca:
– să se identifice foarte precis alergenul care produce manifestările alergice;
– acolo unde este posibil, să se ia toate măsurile de profilaxie specifică;
– să se trateze în prealabil bolile asociate. De exemplu, în cazul unui bolnav cu astm bronșic alergic la praful de cameră, care prezintă concomitent și o infecție bronșică, se va trata întîi infecția bronșică și apoi se va începe hiposensibilizarea specifică;
– se va respecta întocmai doza și ritmul de administrare recomandate de specialist.

Pentru polinoze se impun cîteva precizări, și anume:
– nu se va face hiposensibilizare în polinozele de intensitate redusă, cu evoluție scurtă (sub 30–45 de zile), cînd este preferabil tratamentul cu antihistaminice sau corticoterapie scurtă. În schimb se va aplica hiposensibilizarea în polinozele de lungă durată, cu simpto-

Scanned with OKEN Scanner

matologie zgomotoasă, și în cele însoțite de fenomene bronhospastice. Tratamentul trebuie efectuat neapărat sub supraveghere medicală și cu respectarea de către bolnav a indicațiilor de profilaxie. În aceste condiții, hiposensibilizarea specifică constituie o metodă terapeutică foarte eficace.

În ceea ce privește hiposensibilizarea la antibiotice vom face cîteva mențiuni:

— este deosebit de riscantă și tocmai de aceea este preferabil să se înlocuiască antibioticul în loc să se recurgă la hiposensibilizarea la antibioticul alergizant. Cînd acest lucru nu este posibil (bolnavul are absolută nevoie de antibioticul la care este sensibil), se va încerca hiposensibilizarea dar numai în condiții de spitalizare și într-un serviciu specializat.

În mod obișnuit hiposensibilizarea se face cu extracte alergenice apoase. Introducerea relativ recentă alergenilor *retard* în terapeutica alergologică reprezintă un mare pas înainte, deoarece prin aceasta se simplifică tehnica clasică și se reduce numărul mare de injecții. În același timp se mărește efectul imunologic și scade, se pare, numărul accidentelor provocate de tratamentul cu extractele apoase de alergeni.

Scanned with OKEN Scanner

care rezumă în cîteva cuvinte un tratament de mare eficacitate în infecțiile cronice cu acutizări repetate și în alergiile microbiene.

Vaccinarea antimicrobiană este o metodă de tratament folosită azi pe scară largă în toate cazurile în care se apreciază că factorul microbian contribuie la declanșarea reacției alergice.

Cele mai bune rezultate au fost obținute prin această metodă în astmul bronșic infecțios sau alergic infectat (la adulți și copii) și în rinite.

Pentru cazurile în care focarul de infecție este net manifest (sinuzite, bronșite), se va începe cu tratament antiinfecțios și se va continua cu vaccinarea antimicrobiană.

Vaccinarea antimicrobiană are drept scop creșterea imunității serice și celulare împotriva unei game largi de microbi considerați că ar participa la declanșarea suferinței alergice.

S-a preconizat vaccinarea antimicrobiană cu autovaccin, adică cu vaccin preparat din flora microbiană proprie a bolnavului. Rezultatele nu au fost cele scontate. Mult mai bune s-au dovedit vaccinurile polimicrobiene standard, adică cu floră microbiană care în mod obișnuit populează căile respiratorii.

Schemele de administrare a vaccinurilor variază în funcție de evoluția bolii, de natura vaccinului și de răspunsul la testul cutanat.

Scanned with OKEN Scanner

care ține loc de încheiere.

Alergia este boala omului modern, apanajul centrelor industrializate și al societății dezvoltate. Cu cît modul de viață devine mai complex, cu cît poluarea mediului înconjurător devine mai intensă, cu atît crește și numărul îmbolnăvirilor de alergie.

Mediul, acționînd pe căi variate, transformă modul de reactivitate a individului, modifică în același timp modalitatea lui de răspuns imunologic și concomitent „bombardează" individul cu substanțe multiple, capabile să devină alergeni. La această „suprasolicitare" antigenică unii indivizi — cu reactivitate particulară — răspund prin fabricarea de anticorpi specifici, în stare să cupleze alergenul care le-a incitat apariția. Această succesiune de evenimente imunologice este absolut obligatorie în toate cazurile de alergie. Fără prezența antigenului, a anticorpilor strict specifici lui (sau a limfocitelor T sensibilizate) nu se poate vorbi de alergie.

Boala alergică este manifestarea clinică a evenimentelor ce urmează cuplării alergenului cu anticorpul complementar sau limfocitului T sensibilizat specific. Orice manifestare care seamănă cu boala alergică dar nu răspunde acestui mecanism, nu este de natură alergică. Fenomenul alergic mai ascunde încă multe necunoscute. Pe măsură ce se acumulează noi date de observație iar tehnica ne pune la îndemînă noi metode de investigație, necunoscutele sînt rezolvate și posibilitățile de a stăpîni boala cresc. Numai o profundă înțelegere a fenomenelor care stau la baza manifestărilor clinice oferă posibilitatea unui tratament rațional.

Dacă este adevărat că civilizația, tehnica, favorizează fenomenul alergic, este la fel de adevărat că tot ea oferă cercetătorilor mijloacele de a-l stăpîni. Efortul acestora ține spre dominarea eficientă a bolii în scopul eliberării omului de suferințe.

Scanned with OKEN Scanner

GLOSAR

Acțiune farmacologică – acțiunea pe care un medicament o exercită în organism.

Albumină – proteină cu greutate moleculară mare, solubilă în apă (spre deosebire de globuline). Precipită cu soluția de sulfat de amoniu 50%. Este prezentă în toate celulele organismului uman și animal. Se găsește de asemenea în celulele plantelor și bacteriilor. Albumina plasmatică întrebuințată ca medicament se extrage din plasma de om sau de bovine. Cînd este administrată intravenos, crește presiunea coloidosmotică a plasmei bolnavului favorizînd reținerea apei în patul vascular și creșterea tensiunii arteriale. Preparatul de origine animală poate provoca reacții alergice.

Aminoacizi (acizii aminați) – substanțele organice, „cărămizile", din care se fabrică proteinele. În compoziția lor intră obligatoriu gruparea aminică ($-NH_2$) și cea acidă, carboxilică (–COOH).

Anabolism (gr. ec. *anaballein* = a construi) –totalitatea proceselor metabolice care duc la sinteza componentelor structurale, celulare și la producerea metaboliților.

Anorexie (an+grec. *orexis* = apetit) – lipsa poftei de mîncare.

Anticorp – gamaglobuline produse de organism la incitația alergenelor. Se clasifică astfel în funcție de fenomenele pe care le produc în prezența antigenelor cu care se cuplează: *anticorp aglutinant* (aglutinină) produce fenomenul de aglutinare; – *bacteriolizant* – avînd afinitate pentru anumite bacterii, care de fapt constituie antigenul specific al acestui tip de anticorp, distruge aceste bacterii prin liza (ruperea) membranei lor celulare; – *antitoxic* (antitoxină) prin combinare cu antigenul toxic (toxina) îi suprimă, îi neutralizează activitatea; – *blocant* – este de fapt un anticorp incomplet care prin combinare cu un antigen specific îl împiedică pe acesta din urmă să se cupleze cu un anticorp complet, cu aceeași specificitate; – *citofil*, cu afinitate specială pentru anumite celule pe care se fixează prin partea terminală a lanțurilor grele, lăsînd astfel liber grupul combinativ specific pentru antigen; – *citolizant* – împreună cu complementul se fixează de anumite celule, devenite antigene, și le lizează; – *conjugat* este un anticorp cuplat, adică combinat cu un compus printr-un procedeu artificial; – *floculant* – este capabil să producă coagularea unor soluții coloidale sub formă de flocoane;

Scanned with OKEN Scanner

— *hemolizant* — produce liza hematiilor devenite antigen specific; — *heterofil* — ia naștere în prezența antigenului Forssman; — *marcat* — în compoziția căruia s-a introdus artificial o substanță ușor detectabilă sau care a fost cuplat cu o astfel de substanță; — *natural*, adică anticorp normal, care apare în organism fără o legătură evidentă cu un stimul antigenic; — *precipitant* (precipitină) — precipită antigenele cu care se cuplează (reacția poate fi văzută și cu ochiul liber în condiții de laborator); — *protector* — anticorp a cărui prezență în plasmă protejează împotriva unui agent nociv (bacterian, viral) sau împotriva toxinelor secretate de acesta. Efectul protector nu rezultă dintr-o proprietate specială a acestor anticorpi, ci din specificitatea lor; — *sensibilizant* — adică implicat în reacții de hipersensibilitate; — *sesil* — anticorp fixat pe celule.

Antigen Forssman (antigen heterofil) — antigen implicat în liza hematiilor de oaie sub acțiunea imunoantiserurilor specifice de iepure și a complementului. Este prezent la anumite specii de mamifere, diverse bacterii, unele varietăți de porumb și în hematiile de oaie.

ARN — prescurtare pentru acidul ribonucleic, aminoacid cu o structură specială, sintetizat în nucleul celular de unde difuzează în mare parte în citoplasmă. Funcția sa este de a sintetiza proteinele.

Bacterie (grec. *bakterion* = bastonaș) — microorganism celular capabil în anumite situații să inducă boala infecțioasă.

Bazofil (bazo + grec. *philein* = a iubi) — afinitate pentru coloranți bazici. De exemplu, leucocitul bazofil este leucocitul care apare colorat în albastru datorită afinității lui pentru acest tip de coloranți.

Capilar (latin. *capillus* = fir de păr) — cel mai mic vas de sînge care face legătura între artere și vene și la nivelul căruia au loc schimburile de O_2 și CO_2, precum și schimburile de hrană între sînge și țesuturi.

Catabolism (grec. *katabole* = desfacere, destrămare) — totalitatea proceselor prin care se face în organism scindarea și degradarea componentelor structurale ale celulei.

Celulă (latin. *cellula* = cămăruță) cea mai mică formă organizată a vieții. În organismul vegetal, ca și în cel animal, celulele s-au transformat în raport de funcția pe care o exercită. De exemplu, celula epitelială este o celulă de înveliș, celula conjunctivă face parte din țesutul de susținere, de legătură între alte țesuturi ș.a.m.d.

Codon — grupare de simboluri ale alfabetului genetic care, în mesajul genetic, se referă la unul din cei 20 de aminoacizi ai secvențelor proteice.

Scanned with OKEN Scanner

Corion (grec. *chorion* = piele) — porțiunea profundă a pielii sau a mucoaselor în care se găsește un număr mare de fibre colagene, rețea de fibre elastice și de reticulină, substanța fundamentală, celule conjunctive, vase și nervi.

Coronare (vase —) —vasele care se desfac din aortă imediat ce aceasta iese din inimă și pătrund în profunzimea mușchiului cardiac căruia îi aduc hrană și sînge oxigenat.

Cromozom (grec. *cromo* = culoare+grec. *soma* = corpuscul) — corp filiform ce se găsește în nucleul celulelor; este alcătuit în special din lanțuri de ARN ce formează genele.

Diabet insipid — afecțiune caracterizată prin poliurie (cantitate foarte mare de urină eliminată în 24 de ore) și polidipsie (sete marcată), cauzată de insuficiența glandei hipofizare.

Diabet zaharat — afecțiune caracterizată, în afară de simptomele diabetului insipid, prin senzația continuă de foame (polifagie) creșterea glucozei în sînge și prezența ei în urină (hiperglicemie și, respectiv, glicozurie). Afecțiunea are drept cauză insuficiența pancreasului endocrin, deci, scăderea producției de insulină.

Dismenoree (dis + grec. *men* = luna + *grec. rhein* = a curge) — durere ce precede sau însoțește menstruația și iradiază în regiunea lombară, abdominală, spre vezica urinară și anus. Uneori se însoțește și de tulburări neurovegetative mai mult sau mai puțin marcate ca: grețuri, vărsături, paloare, transpirație etc.

Dumping-Sindrom (englez. *dumping* = răsturnare, basculaj) — sindrom ce poate surveni ca o complicație post-operatorie la bolnavii cu rezecție gastrică. Apare imediat după ingestia de alimente și este determinat de pătrunderea bruscă în jejun (prima porțiune a intestinului subțire) a conținutului gastric și îndeosebi a alimentelor hipertone. Se produce transsudare intestinală, destinderea intestinului și reducerea volumului plasmatic. Bolnavul are ameteli, transpirație, dureri abdominale, dureri de cap, scăderea marcată a tensiunii arteriale etc.

Edem (grec. *oidema* = umflătură) — umflătură datorită acumulării de lichid în țesuturi. Poate apărea în cazul tulburărilor în circulația sanguină sau limfatică sau ca urmare a unor boli renale, hepatice, cardiace, endocrine. Există de asemenea edeme provocate de foame sau de fenomene inflamatorii.

Electroforeză (electro+grec. *pherein* = a purta) — metodă folosită pentru separarea diferitelor fracțiuni proteice din lichidele biologice (plasmă, urină, lichid cefalorahidian etc.). Fracțiunile proteice (conținute într-o soluție tampon prin care trece un curent electric), încărcate

Scanned with OKEN Scanner

cu electricitate, migrează electric cu o anumită viteză către anod sau catod. Această migrare diferențiată le separă din amestec și face posibilă cercetarea lor.

Embrion – produsul de concepție în primele trei luni de sarcină.

Endogen – (grec. *endo* = *interior* + grec. *gennon* = a produce) – orice este produs în interiorul organismului sau al uneia din părțile sale.

Endometru (grec. *endo* = interior + grec. *metra* = uter) – mucoasa uterină, adică pătura de celule epiteliale care căptușește uterul. Este formată dintr-un singur strat de celule, conține cripte și glande. În ea se nidează oul.

Enzimă (en + grec. *zyme* = ferment) – catalizatorul biochimic specific materiei vii, care asigură desfășurarea proceselor de catabolism și anabolism. Cu cît animalul este mai evoluat, cu atît numărul enzimelor din organismul lui este mai mare.

Epiploon (grec. = plutitor) – „membrana" transparentă, bine vascularizată, formată din răsfrîngerea spre interior a peritoneului de pe porțiunea transversă a intestinului gros. Are rol de protecție.

Epiteliu – țesut de acoperire.

Eritem (grec. *erythema* = roșeață) – înroșirea pielii datorită dilatației vaselor sanguine. Poate fi localizat sau generalizat. Dispare la presiune.

Exogen (exo + *gennon*) – tot ce provine sau acționează din afara organismului.

Fagocitoză (grec. *phagein* = a mînca + grec. *kytos* = celulă) – proces de înglobare și distrugere a microorganismelor, resturilor celulare sau particulelor străine de către fagocite.

Farmacologie (grec. *pharmakon* = remediu + grec. *logos* = știință) – ramură a biologiei care se ocupă de studiul medicamentelor sub toate aspectele.

Ferment – vezi *„enzimă"*.

Genă (grec. *gennon* = a produce) – unitatea funcțională din molecula de acid dezoxiribonucleic, alcătuită din codoni cu o secvență particulară, care controlează sau determină sinteza unei proteine specifice.

Glandă – organ constituit dintr-o grupare de celule al căror rol este de a secreta un produs. Dacă glandele își varsă secreția la exterior, se numesc glande cu secreție externă sau exocrine; dacă produsul lor de secreție este vărsat în sînge, se numesc glande cu secreție internă sau endocrine. Glandele cu secreție externă sînt: glandele sudoripare,

ceruminoase, gastrice, duodenale etc. Glande cu secreție internă sînt: tiroida, hipofiza, suprarenalele, pancreasul endocrin etc.

Globulină – proteină cu formă globulară, insolubilă în apă. Coagulează la căldură. Din această categorie fac parte: fibrinogenul plasmatic, globulinele plasmatice, tireoglobulina, ovoglobulina etc. Electroforeza plasmei sanguine separă patru fracțiuni de globuline: α_1, α_2, β și γ. Gama-globulinele migrează cel mai încet electroforectic. Ele conțin anticorpii, adică imunoglobulinele.

Glicemie (grec. *glykys* = dulce + grec. *haima* = sînge) – conținutul în glucoză al sîngelui. Valorile normale ale glicemiei sînt cuprinse între 0,8 și 1,2 g‰. Atît deficitul (hipoglicemia) cît și excesul (hiperglicemia) de glucoză generează o serie de tulburări metabolice și nervoase.

Glicogenoliză (glicogen + grec. *lysis* = distrucție) – procesul de transformare a glicogenului în glucoză prin hidroliză.

Glicozurie (*glykys* + grec. *ouron* = urină) – prezența glucozei în urină. La omul sănătos nu se elimină glucoză în urină.

Glucide (hidrați de carbon, carbohidrați, hidrocarburi, zaharuri) – clasă de compuși organici ce cuprinde un mare număr de substanțe. În organism glucidele dețin un rol energetic deosebit.

Granulocit (granulă + *kytos*) – leucocit care conține granulații.

Grăsimi (lipide) – substanțele organice componente ale materiei vii, constituite din acizi graşi şi derivați ai acestora esterificați cu diferiți alcooli. După complexitatea moleculară se deosebesc: lipide simple și lipide complexe.

Greutate moleculară – greutatea unei molecule dintr-o anumită substanță.

Hematocrit (hemato + grec. *krinein* = a separa) – metodă care stabilește masa de eritrocite dintr-un volum de sînge. Cifra indică volumul masei eritrocitare la 100 ml de sînge. Valorile normale medii sînt: la bărbați – 45%; la femei 41%; deci din 100 ml sînge, 45% (respectiv 41%) o formează elementele iar 55% (respectiv 59%) plasma în care înoată acestea. Sînt situații, de pildă șocul anafilactic, cînd hematocritul poate crește pînă la 60–65% datorită fugii de plasmă prin capilarele dilatate de histamină. Se produce astfel hemoconcentrație, care are ca urmare o serie de tulburări.

Hil – locul prin care pătrund în interiorul unui organ vasele și nervii.

Hipofiză (grec. *hypo* = sub + grec. *physis* = creștere) – glanda cu secreție internă așezată la baza craniului care controlează secreția tiroidei, suprarenalelor etc. și creșterea.

Scanned with OKEN Scanner

Imunitate – proprietatea organismului de a se apăra împotriva a tot ce-i este străin într-o manieră care să nu producă perturbări în echilibrul său cu mediul înconjurător.

Imunologic competent (imunocompetent) – termen ce se aplică celulelor care participă în reacțiile imunitare, în special celor capabile să fabrice anticorpi, sau unui organism capabil de a prezenta reacții de imunitate.

Izomeri – substanțe care au aceeași compoziție chimică și aceeași formulă brută, dar au însușiri fizico-chimice deosebite și formule chimice spațiale diferite.

Limfocit (limfo + grec. *kytos*) – celula formată în organele limfatice (ganglioni, splină, timus etc.) și reprezentînd stadiul terminal al seriei limfocitare. Există limfocite mici (aproximativ 6 microni) și limfocite mari (aproximativ 12 microni). Au nucleu mare și citoplasmă în majoritatea cazurilor puțină. Formează 25% din elementele albe ale sîngelui. Joacă rol în sinteza anticorpilor și participă la procesele de apărare ale organismului în unele infecții cronice.

Lizozom (lizo + grec. *soma* = corpuscul) – mic organit intracitoplasmatic vizibil cu microscopul electronic în numeroase tipuri de celule. Conține un echipament bogat de enzime, îndeosebi hidrolitice, care sînt eliberate în citoplasmă în cursul proceselor citolitice (de liză, de topire a celulei).

Macrofag (macro + *phagein*) – celula fixă sau mobilă derivată din sistemul reticulohistiocitar, dotată cu proprietatea de a îngloba (de a fagocita) elemente celulare sau diferite particule străine de dimensiuni variate. Este o celulă foarte importantă în mecanismul de apărare a organismului.

Marker – diferența între două sau mai multe trăsături ale aceluiași caracter, folosită în stabilirea transmisiei genetice, a variabilității de recombinare sau de mutație. Marker-ii umani sînt reprezentați în special de grupele sanguine, precum și de alte antigene umane.

Medulosuprarenală – parte a glandei suprarenale. Glanda suprarenală este alcătuită din două părți distincte: corticosuprarenala, spre exterior formată la rîndul ei din trei straturi, fiecare din ele secretînd o categorie de hormoni (glucocorticoizi, mineralocorticoizii și androgenii) și medulosuprarenala, spre interior, care secretă două substanțe (adrenalina și noradrenalina).

Metabolism (grec. *metaballein* = a se schimba) – totalitatea proceselor de asimilație și dezasimilație care se desfășoară într-un organism și care are drept rezultat menținerea vieții.

Scanned with OKEN Scanner

Mezenter sau *mezou* – pliul peritoneal care leagă un segment al tubului digestiv de peretele abdominal.

Micoză – (grec. *mykes* = ciupercă) – afecțiune datorită unei ciuperci.

Microb (micro + grec. *bios* = viață) – organism microscopic ubicuitar. Microbii sînt ființe unicelulare. De obicei trăiesc în și cu ajutorul altor organisme. Unii dintre ei sînt saprofiți, adică incapabili de a provoca o boală în organismul în care trăiesc. În anumite împrejurări aceste microorganisme pot deveni virulente.

Moleculă – partea cea mai mică dintr-o substanță care păstrează intacte toate proprietățile fizice și chimice caracteristice substanței respective. Macromolecula este o moleculă de dimensiuni mari cum este de pildă molecula de proteină.

Monozaharide – cele mai simple glucide.

Mucoasă – pătură de țesut formată din celule uni- sau pluristratificate care căptușește, în general, un organ cavitar.

Mușchi – țesut format din fibre sau celule capabile să se contracte. Există, în funcție de anumite proprietăți, mușchi netezi și mușchi striați, respectiv mușchi care nu se supun voinței și mușchi voluntari. Mușchii netezi sînt mușchii organelor cavitare (inimă, stomac, intestin etc.), iar mușchii striați sînt mușchii scheletului.

Nucleoproteine – proteine complexe în compoziția cărora intră în afara moleculelor de proteină, și acidul nucleic.

Papulă (latin. *papula* = bubă) – leziune elementară dermatologică; apare ca o mică ridicătură la suprafața pielii, circumscrisă, consistentă, cu forme și aspecte diferite.

Pepsină (pepsinază) – enzima care catalizează în mediu acid (pH 1,2–2,5) hidroliza legăturilor peptidice din moleculele proteice. Este secretată de mucoasa gastrică sub formă de pepsinogen.

Peptide – denumire generică dată substanțelor cvaternare (formate din patru elemente: C, H, O, N) rezultate din unirea a două sau mai multe molecule de aminoacizi.

Peritoneu (peri + grec. *teinein* = a se întinde) – membrană seroasă care căptușește cavitatea abdominală și înconjură organele pe care aceasta le conține.

pH – logaritmul inversului concentrației ionilor de hidrogen dintr-o soluție, valoare teoretică ce reprezintă de fapt gradul de aciditate sau alcalinitate a acelei soluții.

Placenta – organ fixat pe peretele uterului, legat cu embrionul prin intermediul cordonului ombilical. Se dezvoltă din luna a treia de sarcină.

Scanned with OKEN Scanner

Plasmă sanguină – componenta lichidă a sîngelui, lipsită de elemente figurate (hematii, leucocite, trombocite).

Plasmocit (plasmo + *kytos*) – celulă ce provine din limfocit după ce acesta a fost incitat antigenic. Secretă globulinele-anticorpi și prin aceasta are un rol important în mecanismul de apărare a organismului. Se găsește în sîngele circulant. Apare în număr crescut în cursul proceselor alergice și diferitelor infecții.

Pleura (sac pleural) (grec. *pleura* = coastă) – foița seroasă care învelește plămînii și se răsfrînge pentru a căptuși pereții cutiei toracice.

Polimer (grec. *polys* = mulți + grec. *meros* = parte) – compus organic cu moleculă mare, format din mai multe unități structurale. După natura unităților structurale se deosebesc polimeri glucidici, lipidici, proteici și micști. După numărul de unități structurale conținute în molecula de polimer se deosebesc polimeri inferiori și polimeri superiori (cu greutate moleculară foarte mare). Polimerii participă foarte activ la fenomenele vieții ca produși de constituție. În industria modernă, polimerii dețin de asemenea un rol important – cauciucul, masele plastice, îngrășămintele etc., fiind compuși polimerizați.

Polimorfonucleare – granulocite cu nucleul segmentat în doi sau mai mulți lobi.

Polipeptide – polimeri de aminoacizi, legați între ei prin legături peptidice (– CO – NH –) rezultate prin eliminarea unei molecule de apă între o grupare aminică (– NH_2) și alta carboxilică (– COOH).

Polizaharide (ozide, poliozide) – polimeri de glucide.

Prostată (grec. *prostates* = care stă înainte) – organ care înconjură gîtul vezicii urinare și începutul uretrei masculine. Se mărește uneori la vîrsta înaintată putînd da tulburări în golirea vezicii urinare.

Proteină (grec. *protos* = întîi) – complex macromolecular cu proprietăți coloidale și amfotere, format din polimeri de aminoacizi uniți prin legături peptidice (– CO – NH –). Dimensiunile lanțului polipeptidic pot varia mult. Astfel, citocromii au greutatea moleculară între 12 000 și 13 000 iar hemocianina – 6 000 000. Proteinele sanguine sînt formate din albumine și globuline. În mod normal raportul între albuminele și globulinele sanguine este supraunitar (A/G = 1,3).

Ser – partea lichidă a sîngelui care rămîne după îndepărtarea cheagului format din celule sanguine și fibrinogen. Serul conține macromolecule coloidale în care predomină proteinele de tip albuminic și globulinic. Serul, spre deosebire de plasmă, nu conține fibrinogen.

Scanned with OKEN Scanner

Ser antitetanic – serul antitoxic obținut prin hiperimunizarea cailor cu anatoxină tetanică. Este utilizat în seroprofilaxia și seroterapia tetanosului.

Seroasă – membrană formată dintr-un strat de celule așezate pe o pătură de țesut conjunctiv. Căptușește cavitățile în care se găsesc organele interne și apoi se răsfrînge acoperindu-le și pe acestea. Este formată deci din două foițe: parietală, care acoperă peretele cavității, și viscerală, care acoperă organul ce se găsește în cavitate. Între cele două foițe există un strat foarte subțire de lichid ce permite alunecarea lor și în același timp le unește destul de puternic.

Simptom – semn întîlnit în cursul unei afecțiuni.

Sindrom – (grec. *syndrome* = care merg împreună) – asociere de semne (simptome) alcătuind un tablou de suferință caracteristic, dar care se poate întîlni în mai multe boli.

Stare de imunitate – vezi „imunitate".

Stern – os așezat pe mijlocul părții anterioare a cutiei toracice. De el se articulează în față coastele.

Tahicardie (grec. *tayhys* = rapid + grec. *cardia* = inimă) – accelerare a bătăilor inimii peste limitele fiziologice (normale) corespunzătoare vîrstei, sexului și stării de antrenament.

Timus – organ situat înapoia sternului și în partea superioară a acestuia. Se dezvoltă pînă în al doilea an de viață, apoi rămîne ca atare pînă la 14 ani, cînd se atrofiază și se transformă aproape în totalitate în grăsime.

Titru – cantitatea dintr-un element, ion sau compus chimic, exprimată în grame, care se găsește într-un mililitru dintr-o soluție.

Trahee – conduct circular situat în torace, înapoia sternului, format din mușchi și cartilaj în permanență deschis, al cărui rol este să permită aerului să intre în căile aeriene ale plămînului. Ea începe de la laringe și se termină prin cele două bronhii principale, dreaptă și stîngă, care merg la fiecare plămîn.

Trombocit (latin. *thrombus* = cheag + grec. *kytos* = celulă); sinonim: plachetă sanguină, plăcuță sanguină – element figurat al sîngelui, fără nucleu. Este de fapt un fragment celular din citoplasma megacariocitelor, celula-mamă a trombocitelor, care se găsește în măduva osoasă hematogenă. Trombocitul are formă rotundă sau ovalară și diametru de 3 microni. Numărul trombocitelor variază în mod normal între 150 000 și 350 000/mm^3, în funcție de metoda folosită pentru numărătoare. Joacă un rol important în formarea cheagului.

Scanned with OKEN Scanner

Tromboză (grec. *thrombos* + ză) – coagulare în vene a sîngelui în timpul vieții, ca urmare a unor leziuni endoteliale, încetinirii vitezei de circulație a sîngelui sau unor modificări în compoziția sîngelui.

Veziculă (latin. *vesicula* = umflătură mică, băşicuţă) – leziune elementară cutanată constînd dintr-o cavitate plină cu serozitate.

Virus (latin, *virus* = otravă, infecție) – germen cu dimensiuni extrem de mici (evaluate în milimicroni), care trăiește numai în celulele vii. Virusurile sînt agenții provocatori ai multor boli infecțioase ale omului, animalelor, insectelor, plantelor și chiar ai unor microbi. Virusurile se mai numesc infragermeni sau inframicrobi iar știința care se ocupă cu studiul lor – inframicrobiologie.

Viscere – termen generic dat organelor interne (ficat, inimă, plămîn etc.).

Vivo-vitro (*in vivo* și, respectiv, *in vitro*) – termeni consacrați pentru a defini modalitatea de lucru a experiențelor în biologie: *in vivo* înseamnă experiment pe viu (pe animalul viu); *in vitro* înseamnă experiment în afara organismului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Balş M. — Boli infecţioase, vol. I, Ed. medicală, Bucureşti, 1958.

Cuparenco B. (sub red.) — Farmacologie pentru medici, vol. I, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.

Dragomir N. — Medicaţia sistemului nervos vegetativ, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

Gheţie V. — Anticorpii în acţiune, Ed. enciclopedică, Bucureşti, 1971.

Ionescu-Varo M. — Biologia celulară, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1976.

Mayer M.M. — Complement, Med. Prisma, 1957.

Raicu P. — Genetica, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1974.

Samter M. (sub red.) — Immunological Diseases, vol. I şi II, Ed. Little, Brown and Company Inc., Boston, 1973.

Seropian E. — Alergie respiratorie şi digestivă, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.

Simici P. (sub red.) — Dicţionar medical, vol. I şi II, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.

Soran V. — De la moleculă la viaţă, Ed. enciclopedică, Bucureşti, 1972.

Stroescu V. — Farmacologie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: dr. MARIANA BERBECARU
Tehnoredactor: MARILENA TOMESCU

Bun de tipar: 11.IX.1980
Formatul: 16/61 x 86
Hîrtie : scris IA 61 x 86/41,97
Coli de tipar: 10,75

Tiparul executat de:
Întreprinderea poligrafică Brașov
Str. Zizinului 110, sub comanda nr. 1152

Scanned with OKEN Scanner